

**Ministère des Enseignements  
Secondaire Supérieur et  
De la Recherche Scientifique**

**République du Mali**

\*\*\*\*\*

**Un Peuple- Un But- Une Foi**



**UNIVERSITE DE BAMAKO**

\*\*\*\*\*

**FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**

\*\*\*\*\*

**Année universitaire 2007-2008**

**THESE N° \_\_\_\_\_**

# **CONTROLE DE QUALITE DES MEDICAMENTS : CAS DES ANTIPALUDEENS AU BURKINA FASO**

Présentée et soutenue publiquement le ... / ... / 2008

Devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Par M. DJIM-MADJIM Madingar

Pour l'Obtention du grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat).

**Jury**

**Président :**

**Professeur Boubacar Sidiki CISSE**

**Membres :**

**Maître de conférences Benoît Yaranga KOUMARE**

**Docteur Sindy BERTHE**

**Co-directeur de thèse :**

**Docteur Djénébou ALADE / LAMIZANA**

**Directeur de thèse :**

**Professeur Gaoussou KANOUTE**

# **LISTE DES PROFESSEURS**

**FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO - STOMATOLOGIE  
ANNÉE UNIVERSITAIRE 2007 – 2008**

**ADMINISTRATION**

**DOYEN : ANATOLE TOUNKARA – PROFESSEUR**

**1<sup>er</sup> ASSESSEUR : DRISSA DIALLO – MAITRE DE CONFERENCES**

**2<sup>ème</sup> ASSESSEUR : SÉKOU SIDIBÉ – MAITRE DE CONFERENCES**

**SECRÉTAIRE PRINCIPAL : YENIMEGUE ALBERT DEMBELE – PROFESSEUR**

**AGENT COMPTABLE : MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL - CONTROLEUR DES FINANCES**

**LES PROFESSEURS HONORAIRES**

Mr Alou BA	: Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	: Orthopédie Traumatologie Secourisme
Mr Souleymane SANGARÉ	: Pneumo - Phtisiologie
Mr Yaya FOFANA	: Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORÉ	: Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	: Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBÉLÉ	: Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	: Pharmacognosie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	: Médecine Interne
Mr Aly GUINDO	: Gastro - Entérologie
Mr Mamadou M. KEITA	: Pédiatrie
Mr Siné BAYO	: Anatomie-Pathologie-Histo-Embryologie
Mr Sidi Yaya SIMAGA	: Santé Publique
Mr Abdoulaye Ag RHALY	: Médecine Interne
Mr Boukassoum HAIDARA	: Législation
Mr Boubacar Sidiki CISSE	: Toxicologie
Mr Massa SANOGO	: Chimie Analytique

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE**

**D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES**

**1. PROFESSEURS**

Mr Abdel Karim KOUMARE	: Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	: Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	: Orthopédie Traumatologie
Mr Kalilou OUATTARA	: Urologie
Mr Amadou DOLO	: Gynéco Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	: Oto – Rhino – Laryngologie
Mme SY Assitan SOW	: Gynéco - Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	: Gynéco - Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	: Anesthésie - Réanimation
Mr Djibril SANGARÉ	: Chirurgie Générale, <b>Chef de D.E.R.</b>
Mr Abdel Kader TraORE dit DIOP	: Chirurgie Générale

## **2. MAÎTRE DE CONFERENCES**

Mr Abdoulaye DIALLO	: Ophtalmologie
Mr Gangaly DIALLO	: Chirurgie Viscérale
Mr Mamadou TRAORÉ	: Gynéco - Obstétrique
Mr Filifing SISSOKO	: Chirurgie Générale
Mr Sékou SIDIBÉ	: Orthopédie - Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	: Anesthésie - Réanimation
Mr Tieman COULIBALY	: Orthopédie - Traumatologie
Mme TRAORÉ J. THOMAS	: Ophtalmologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	: Stomatologie
Mme DIALLO Fatimata S. DIABATÉ	: Gynéco - Obstétrique
Mr Nouhoum ONGOÏBA	: Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Sadio YENA	: Chirurgie Générale
Mr Youssouf COULIBALY	: Anesthésie - Réanimation

## **3. MAÎTRES ASSISTANTS**

Mr Issa DIARRA	: Gynéco - Obstétrique
Mr Samba Karim TIMBO	: Oto – Rhino – Laryngologie
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	: Oto – Rhino – Laryngologie
Mr Zimogo Zié SANOGO	: Chirurgie Générale
Mme Djénéba DOUMBIA	: Anesthésie - Réanimation
Mr Zanafon OUATTARA	: Urologie
Mr Adama SANGARE	: Orthopédie - Traumatologie
Mr Sanoussi BAMANI	: Ophtalmologie
Mr Doulaye SACKO	: Ophtalmologie
Mr Ibrahim ALWATA	: Orthopédie - Traumatologie
Mr Lamine TRAORE	: Ophtalmologie
Mr Mady MACALOU	: Orthopédie - Traumatologie
Mr Aly TEMBELY	: Urologie
Mr Niani MOUNKORO	: Gynécologie - Obstétrique
Mr Tiémoko D. COULIBALY	: Odontologie
Mr Souleymane TOGORA	: Odontologie
Mr Mohamed KEITA	: Oto – Rhino – Laryngologie
Mr Bouraïma MAIGA	: Gynécologie - Obstétrique
Mr Yousouf SOW	: Chirurgie Générale
Mr Djibo Mahamane DIANGO	: Anesthésie - Réanimation
Mr Moustapha TOURE	: Gynécologie
Mr Mamadou DIARRA	: Ophtalmologie
Mr Boubacar GUINDO	: Oto – Rhino – Laryngologie

## **D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES**

### **1. PROFESSEURS**

Mr Daouda DIALLO	: Chimie Générale & Minérale
Mr Amadou DIALLO	: Biologie
Mr Moussa HARAMA	: Chimie Organique
Mr Ogobara DOUMBO	: Parasitologie - Mycologie
Mr Yénimégué Albert DEMBÉLÉ	: Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	: Immunologie, <b>Chef de D.E.R.</b>
Mr Bakary M. CISSE	: Biochimie
Mr Abdourahamane S. MAÏGA	: Parasitologie
Mr Adama DIARRA	: Physiologie
Mr Mamadou KONE	: Physiologie

## **2. MAÎTRES DE CONFERENCES**

Mr Amadou TOURE	: Histo - Embryologie
Mr Flabou BOUGOUDOOGO	: Bactériologie – Virologie
Mr Amagana DOLO	: Parasitologie, <b>chef de D.E.R.</b>
Mr Mahamadou CISSE	: Biologie
Mr Sékou F. M. TRAORE	: Entomologie Médicale
Mr Abdoulaye DABO	: Malacologie – Biologie Animale
Mr Ibrahim I. MAÏGA	: Bactériologie – Virologie

## **3. MAÎTRES ASSISTANTS**

Mr Lassana DOUMBIA	: Chimie Organique
Mr Mounirou BABY	: Hématologie
Mr Mahamadou A. THERA	: Parasitologie
Mr Moussa Issa DIARRA	: Biophysique
Mr Kaourou DOUCOURE	: Biologie
Mr Bouréma KOURIBA	: Immunologie
Mr Souleymane DIALLO	: Bactériologie - Virologie
Mr Cheick Bougadari TRAORE	: Anatomie Pathologie
Mr Guimogo DOLO	: Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Mouctar DIALLO	: Biologie Parasitologie
Mr Abdoulaye TOURE	: Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Boubacar TRAORE	: Parasitologie - Mycologie
Mr Djbril SANGARE	: Entomologie Moléculaire Médicale

## **4. ASSISTANTS**

Mr Mangara M. BAGAYOKO	: Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Bocary Y. SACKO	: Biochimie
Mr Mamadou BA	: Biologie – Parasitologie - Entomologie
Mr Moussa FANE	: Parasitologie - Entomologie

## **D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES**

### **1. PROFESSEURS**

Mr Mamadou K. TOURE	: Cardiologie
Mr Mahamane MAÏGA	: Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	: Psychiatrie, <b>Chef de D.E.R.</b>
Mr Moussa TRAORÉ	: Neurologie
Mr Issa TRAORÉ	: Radiologie
Mr Hamar A. TRAORÉ	: Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	: Hématologie
Mr Moussa Y. MAIGA	: Gastro – Entérologie - Hépatologie
Mr Somita KEITA	: Dermato - Léprologie
Mr Boubacar DIALLO	: Cardiologie
Mr Toumani SIDIBE	: Pédiatrie

### **2. MAÎTRES DE CONFERENCES**

Mr Bah KEITA	: Pneumo - Phtisiologie
Mr Abdel Kader TRAORÉ	: Médecine Interne
Mr Siaka SIDIBÉ	: Radiologie
Mr Mamadou DEMBELE	: Médecine Interne
Mr Mamady KANE	: Radiologie
Mr Sahare FONGORO	: Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	: Psychiatrie
Mr Bou DIAKITE	: Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	: Gastro - Entérologie

Mme SIDIBE Assa TRAORE : Endocrinologie  
Mr Adama D. KEITA : Radiologie  
Mr Sounkalo DAO : Maladies Infectieuses

### **3. MAÎTRES ASSISTANTS**

Mme TRAORE Mariam SYLLA : Pédiatrie  
Mme Habibatou DIAWARA : Dermatologie  
Mr Daouda K MINTA : Maladies Infectieuses  
Mr Kassoum SANOGO : Cardiologie  
Mr Seydou DIAKITE : Cardiologie  
Mr Arouna TOGORA : Psychiatrie  
Mme Diarra Assétou SOUCKO : Médecine Interne  
Mr Boubacar TOGO : Pédiatrie  
Mr Mahamadou TOURE : Radiologie  
Mr Idrissa A. CISSE : Dermatologie  
Mr Mamadou B. DIARRA : Cardiologie  
Mr Anselme KONATE : Hépto - Gastro - Entérologie  
Mr Moussa T. DIARRA : Hépto - Gastro - Entérologie  
Mr Souleymane DIALLO : Pneumologie  
Mr Souleymane COULIBALY : Psychologie  
Mr Cheick Oumar GUINTO : Neurologie  
Mr Mahamadou GUINDO : Radiologie

## **D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

### **1. PROFESSEURS**

Mr Gaoussou KANOUTE : Chimie Analytique, **Chef de D.E.R**  
Mr Ousmane DOUMBIA : Pharmacie Chimique  
Mr Elimane MARIKO : Pharmacologie

### **2. MAÎTRES DE CONFERENCES**

Mr Drissa DIALLO : Matières Médicales  
Mr Alou KEITA : Galénique  
Mr Benoît Yaranga KOUMARE : Chimie Analytique  
Mr Ababacar I. MAIGA : Toxicologie

### **3. MAÎTRES ASSISTANTS**

Mme Rokia SANOGO : Pharmacognosie  
Mr Yaya KANE : Galénique  
Mr Saibou MAIGA : Législation  
Mr Ousmane KOITA : Parasitologie Moléculaire  
Mr Yaya COULIBALY : Législation

## **D.E.R. SANTE PUBLIQUE**

### **1. PROFESSEURS**

Mr Sanoussi KONATE : Santé Publique, **Chef de D.E.R**

### **2. MAÎTRES DE CONFERENCES**

Mr Moussa A. MAÏGA : Santé Publique  
Mr Mamadou Sounkalo TRAORE : Santé Publique

### **3. MAÎTRES ASSISTANTS**

Mr Adama DIAWARA : Santé Publique

Mr Hamadoun SANGHO	: Santé Publique
Mr Massambou SACKO	: Santé Publique
Mr Alassane A. DICKO	: Santé Publique
Mr Hammadoun Aly SANGO	: Santé Publique
Mr Seydou DOUMBIA	: Epidémiologie
Mr Samba DIOP	: Anthropologie Médicale
Mr Akory AG IKNANE	: Santé Publique

#### **4. ASSISTANTS**

Mr Oumar THIERO	: Biostatistique
Mr Seydou DIARRA	: Anthropologie Médicale

#### **CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES**

Mr N'Golo DIARRA	: Botanique
Mr Bouba DIARRA	: Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	: Physique
Mr Boubacar KANTE	: Galénique
Mr Souleymane GUINDO	: Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	: Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	: Nutrition
Mme MAÏGA Fatoumata SOKONA	: Hygiène du Milieu
Mr Mahamadou TRAORE	: Génétique
Mr Yaya COULIBALY	: Législation
Mr Lassine SIDIBE	: Chimie Organique

#### **ENSEIGNANTS EN MISSION**

Pr Doudou BA	: Bromatologie
Pr Babacar FAYE	: Pharmacodynamie
Pr Mounirou CISS	: Hydrologie
Pr Amadou Papa DIOP	: Biochimie
Pr Lamine GAYE	: Physiologie

# DEDICACES REMERCIEMENTS

## **DEDICACES**

Je dédie ce travail :

- A DIEU le Père, le Très Haut, Saint est son Nom ;
- A notre Sainte Mère MARIE ;
- A JESUS CHRIST notre sauveur ;
- A mon très cher père MADINGAR Alngar Jérôme ;
- A ma très chère mère Mme MADINGAR Koubra Marie -Moussa, (*in memorium*) ;
- A ma « petite maman » Djénéba ;
- A mes frères et sœur : MADINGAR Altolnan Claude, NADJIRANE Madingar Olivier et DENENODJI Madingar Clémence;
- A mon neveu BEMADJINGAR Altolnan Constant,
- Aux familles CAMARA, DJIMDONGARTI, FOFANA, TOUNKARA, SIDIBE, DIARRA, KEITA, DIAKITE, DOUMBIA, BOYARM, ZABRE, BATABE, OUEDRAOGO, YODA, COULIBALY, TOE, MBAILEDE;
- A mes oncles et tantes ;
- A tous mes cousins et cousines DOMTABE Didier et Lucie, NELDE Ngarindo Giscard, NDOUENGAR Job, DEMWO Philippe, BETEL Solange, HAUNDOUM Bienvenu, MBAIRAPI Mathilde;
- A tous mes neveux et toutes mes nièces ;
- A mon maître de l'école primaire M. DIALLO Abdoulaye;
- A tous mes amis DIARRA Drissa, SIDIBE Toumani, DIOMANDE M. Flora, DIARRA Corneille, KONATE Seydou, DIARRA Oumou, DOUMBIA Modibo, Eva « silex », SANGALA Barthélémy, TRAORE Lassina, SOULAMA Issiaka, BOUGOUMA Edith, COULIBALY Guy Philippe O., TOE Philippe Auguste D., SAWADOGO Abdoul Cheick A., BAMBARA Omar, HOUDOUNGOLO Balama, DJOUNFOUNE Dougaye, HATOUNA Padougou, OUEDRAOGO Seïdou De Bangré, DIESSONGO, OUEDRAOGO David, SAWADOGO Yacouba, ZONGO Jean Aimé, GUELINA Jocelyne, OUEDRAOGO Evelyne, OUEDRAOGO Richard, GANEBANG Patrick et tous mes promotionnaires de la FMPOS;
- A toutes mes connaissances, ce travail est le votre.

## **REMERCIEMENTS**

- Aux peuples malien, burkinabé et tchadien ;
- A la communauté burkinabé au Mali ;
- A la communauté tchadienne au Mali et au Burkina Faso ;
- Au personnel du **Laboratoire National de la Santé (LNS)** de Bamako et en particulier le Directeur Général le Professeur KANOUTE Gaoussou pour son accueil, sa très bonne compréhension, sa sympathie et ses enseignements; à Mme KONE Adeye, DEMBELE Sékou, Dr BERTHE Sindy, DOLO Sominé, Diakité, pour leur accueil et leur amitié ;
- Au personnel du **Laboratoire National de Santé Publique (LNSP)** du Burkina Faso et en particulier le Directeur Général M. TRAORE Daouda pour son accueil, sa très bonne compréhension et sa sympathie ; à la directrice du contrôle des médicaments et produits non alimentaires le Dr ALADE/LAMIZANA Djénébou pour son accueil, sa très bonne compréhension, sa sympathie et son encadrement; au directeur des ressources humaines, au chef du personnel, au Dr KABRE Elie, à M. YONLI Bépampo Frédéric, au Dr ZOURE Isabelle, au Dr ILBOUDO;
- Aux personnels de la pharmacie de la FRATERNITE, de la pharmacie SONG-TAABA et de la pharmacie de la CATHEDRALE ;
- A mes amis de l'Amicale des Etudiants en Pharmacie (AEP) ;
- Au Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) du Burkina Faso en particulier le Dr SANDWIDI pour son aide et soutien ;
- Au Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme (CNRFP) en particulier le Dr SOULAMA Issiaka et le Dr BOUGOUMA Edith pour leur collaboration, soutien, aide et amitié ;
- A la bibliothèque de l'Unité de Formation et de la Recherche des Sciences de la Santé (UFR/SDS) de l'Université de Ouagadougou ;
- Au Laboratoire de Biologie Médicale du Centre Hospitalier et Universitaire Gabriel TOURE (CHU-GT) de Bamako et tout son personnel en particulier à son directeur le Dr DIALLO Souleymane pour sa bonne compréhension et son encadrement ;
- A tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail et à notre formation, sincères remerciements.

# HOMMAGES AU JURY

**AUX MEMBRES DU JURY**

*A notre Maître et Président du jury, Pr Boubakar Sidiki CISSE*

- ***Recteur Honoraire ;***
- ***Professeur honoraire de Toxicologie.***
- ***Correspondant Membre de l'Académie Nationale de Pharmacie de France.***

*Cher maître, nous vous remercions d'avoir accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Vous nous faites honneur en acceptant de juger ce travail. Nous avons eu le privilège de suivre vos cours : votre compétence, votre rigueur scientifique font de vous un maître admiré par tous les élèves que nous sommes.*

*Cher maître, nous vous prions d'accepter le témoignage de nos sentiments les plus distingués et les plus respectueux.*

A notre Maître et juge, Maître de Conférences Benoît Yaranga KOUMARE

- **Maître de conférences de chimie analytique ;**
- **Spécialiste en neuropharmacologie ;**
- **Pharmacien chef au Centre Hospitalier Universitaire du Point G ;**
- **Référant en Pharmacie humanitaire.**

*Cher maître*, nous avons apprécié la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de faire partie des juges de cette thèse malgré vos multiples occupations. Vous nous avez impressionné par votre abord facile, votre simplicité et votre souci pour le travail bien fait. Trouvez ici l'expression de nos sincères remerciements.

A notre Maître et juge, Dr Sindy BERTHE

***Chef d'unité instrumentation au Département Contrôle de Qualité des Médicaments (DCQM) du Laboratoire National de la Santé (LNS) du Mali.***

*Cher maître*, par votre sagesse et votre franchise, vous êtes considéré comme une personne ressource au Laboratoire National de la Santé du Mali. Le choix porté sur vous à juger ce travail n'est pas le fait du hasard. Trouvez ici l'expression de nos sincères remerciements.

A notre Maître et co-directeur, Dr Djénébou ALADE / LAMIZANA

***Directrice du Contrôle des Médicaments au Laboratoire National de Santé Publique (LNSP) du Burkina Faso.***

*Cher maître*, merci d'avoir accepté co-diriger ce travail malgré vos multiples occupations. Vous nous avez impressionné par votre abord facile, votre simplicité et votre souci pour le travail bien fait. Trouvez ici l'expression de nos sincères remerciements.

A notre Maître et Directeur de thèse, Pr Gaoussou KANOUTE ;

- **Professeur de Chimie Analytique ;**
- **Ancien Maître de Conférences à l'Université Paris XI ;**
- **Chef de D.E.R des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de l'Université de Bamako ;**
- **Directeur Général du Laboratoire National de la Santé (LNS) de Bamako.**

*Cher maître*, nous ne saurions jamais vous témoigner avec exactitude ce que nous ressentons car il n'y a pas de mots pour le faire. Votre compétence, votre disponibilité permanente, votre sens du travail bien fait et votre sens social élevé font de vous un grand maître. Malgré vos multiples occupations vous avez suivi de très près les différentes phases de ce travail ; plus que l'admiration vous forcez le respect. C'est l'occasion pour nous de vous exprimer notre profonde reconnaissance et nos respectueux hommages et de vous assurer de la fierté que nous éprouvons de compter parmi vos élèves.

# ABREVIATIONS

## **Liste des abréviations**

- Atm** = Atmosphère  
**BP** = British Pharmacopeia  
**BPF** = Bonnes Pratiques de Fabrication  
**CNLP** = Centre National de Lutte contre le Paludisme  
**CNRFP** = Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme  
**Cp** = Comprimé  
**CTA (ACT)** = Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine  
**DCM/PNA** = Direction du Contrôle des Médicaments et des Produits Non Alimentaires  
**DEP** = Direction des Etudes et de la Planification  
**DGPML** = Direction Générale de la Pharmacie, du Médicament et du Laboratoire  
**DO** = Densité Optique  
**FMPOS** = Faculté de Médecine Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie  
**FRP (RBM)** = Faire Réculer le Paludisme (Roll Back Malaria)  
**HPLC** = High Pressure Liquid Chromatography  
**ISO** = International Standardisation Organization  
**Kg** = Kilogramme  
**Kpa** = Kilopascal  
**LNS** = Laboratoire National de la Santé  
**LNSP** = Laboratoire National de Santé Publique  
**M** = Molarité = Molaire  
**mg** = milligramme  
**N** = Normalité = Normal  
**OMS** = Organisation Mondiale de la Santé  
**PALAP** = Programme d'Accélération de Lutte AntiPalustre  
**PC** = Personal Computer  
**pH** = potentiel Hydrogène  
**PNLP** = Programme National de Lutte contre le Paludisme  
**RAOTAP** = Réseau Africain de l'Ouest pour le Traitement AntiPalustre  
**RGPH** = Recensement Général de la Population et de l'Habitat  
**USP** = United States Pharmacopeia  
**UV** = Ultra-Violet  
**%** = pourcent

# **TABLE DE MATIERES**

**TABLE DE MATIERES**

INTRODUCTION .....	1
OBJECTIFS.....	4
1. GENERALITES .....	5
1.1. LE PALUDISME .....	5
1.1.1 Définition.....	5
1.1.2 Historique et actualité.....	5
1.1.3 Dates mémorables au Burkina Faso .....	8
1.1.4 Agent pathogène.....	9
1.1.5 Vecteurs .....	10
1.1.6 Cycle biologique .....	11
1.2. PHYSIOPATHOLOGIE .....	13
1.2.1 Paludisme simple.....	13
1.2.2 Paludisme grave.....	14
1.2.3 Autres formes de paludisme.....	15
1.3 DIAGNOSTIC .....	15
1.4 LES ANTIPALUDEENS .....	16
1.4.1 Définition.....	16
1.4.2 Antipaludéens naturels.....	17
1.4.3 Antipaludéens de synthèse.....	17
1.4.4 Classification.....	18
1.4.5 Utilisation.....	19
1.5 PREVENTION.....	20
1.5.1 Lutte antiparasitaire.....	20
1.5.2 Lutte antivectorielle .....	20
1.6 TRAITEMENT DU PALUDISME ET CONTROLE DU PALUDISME CHEZ LA FEMME ENCEINTE .....	21
1.6.1 Traitement du paludisme .....	21
1.6.2 Contrôle du paludisme chez la femme enceinte.....	21
1.7 RESISTANCE .....	22
1.8 NOUVELLES STRATEGIES DE LUTTE .....	22
1.9 QUELQUES DEFINITIONS.....	25
1.10 QUELQUES NOTIONS ESSENTIELLES .....	28
2. METHODOLOGIE.....	30
2.1 CADRE DE L'ETUDE.....	30
2.2 POPULATION D'ETUDE.....	30
2.3 TYPE ET PERIODE D'ETUDE .....	31
2.4 METHODE D'ETUDE .....	31
2.4.1 Équipements utilisés .....	31
2.4.2 Méthodes générales.....	34
2.5 NORME DE CONFORMITE .....	48
2.6 TRAITEMENTS DES RESULTATS .....	48
3. RESULTATS.....	49
3.1. REPARTITION DES ECHANTILLONS.....	49
3.1.1 Répartition des échantillons suivant la dénomination.....	49
3.1.2 Répartition des échantillons selon la présentation commerciale .....	49
3.1.3 Répartition des échantillons selon la forme galénique.....	50
3.1.4 Répartition des échantillons suivant le pays d'origine du fabricant.....	50
3.1.5 Répartition des échantillons selon le continent.....	50

3.1.6 Répartition des échantillons suivant le type de contrôle.....	51
3.1.7 Répartition des échantillons suivant le demandeur .....	51
<b>3.2 ANALYSE DES RESULTATS .....</b>	<b>52</b>
3.2.1 Répartition des échantillons selon la conformité .....	52
3.2.2 Conformité selon la dénomination .....	52
3.2.3 Conformité selon la forme galénique.....	53
3.2.4 Conformité selon la présentation commerciale .....	53
3.2.5 Conformité selon le type de contrôle.....	53
3.2.6 Conformité selon le demandeur .....	54
3.2.7 Conformité selon le pays d'origine .....	54
3.2.8 Conformité selon le continent .....	55
<b>3.3 TYPES DE NON-CONFORMITES RENCONTRES .....</b>	<b>55</b>
3.3.1 Types de non-conformité selon la dénomination .....	56
3.3.2 Types de non-conformité selon la forme galénique .....	56
3.3.3 Types de non-conformité selon le continent d'origine du fabricant	57
3.3.4 Types de non-conformité selon la présentation commerciale .....	57
3.3.5 Types de non-conformité selon le type de contrôle .....	57
3.3.6 Types de non-conformité selon le demandeur.....	58
<b>4 COMMENTAIRES ET DISCUSSION .....</b>	<b>59</b>
4.1 LIMITE DE L'ETUDE.....	59
4.2 METHODES D'ANALYSE.....	59
4.3 RESULTATS .....	60
4.3.1 Défaut d'étiquetage.....	60
4.3.2 Défaut d'uniformité de masse.....	61
4.3.3 Défaut de dissolution.....	61
4.3.4 Défaut de pH .....	61
4.3.5 Sous dosage.....	61
4.3.6 Mise en suspension inadéquate .....	62
4.3.7 Qualité et forme galénique .....	62
4.3.8 Relation entre origine du fabricant et qualité des médicaments.....	62
4.3.9 Relation entre type de contrôle et qualité des médicaments.....	63
<b>5. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>64</b>
ANNEXES.....	I
BIBLIOGRAPHIE .....	VI

# INTRODUCTION

## INTRODUCTION

Première maladie endémique, le paludisme ou malaria concerne une centaine de pays ou territoires dans le monde. L'Afrique subsaharienne, à elle seule, détient le record avec environ 300 à 500 millions de cas cliniques par an, dont 90% sont dus à *plasmodium falciparum* [14], soit près de la moitié des cas mondiaux.

Selon le « XX<sup>ème</sup> rapport de la situation actuelle du paludisme dans le monde » de l'OMS, plus de 2,4 milliards de personnes dans le monde sont encore exposées au risque. Il est cause d'environ 1,1 à 2,7 millions de décès par an dans le monde dont environ 1 million des victimes sont des enfants de moins de 5 ans résidant en Afrique subsaharienne [14 ; 59]. Cette mortalité juvénile-infantile, qui résulte principalement d'un neuropaludisme et de l'anémie, constitue près de 25% de la mortalité juvénile-infantile générale en Afrique [14 ; 7]. Le paludisme est donc un problème majeur de santé publique dans le monde.

Au Burkina Faso, en 2004, il a été enregistré environ 1.792.541 cas de paludisme dont 281.674 cas de paludisme grave. En 2005, ce taux a augmenté à 1.848.924 cas. Le paludisme représente ces cinq dernières années (2001 à 2005) 37,82% des motifs de consultation par rapport aux autres maladies, 43,09% de motifs d'hospitalisation et 36,78% de cause de décès [34 ; 35]. Le constat fut donc que, de 2001 à 2005, le tiers (1/3) des causes de consultation, d'hospitalisation et de décès dans les structures sanitaires a été attribuable au paludisme [14 ; 35 ; 38].

Les enfants de moins de cinq ans étant les plus touchés avec en 2005, 44,86% des cas de motifs de consultation, 54,94% de cas d'hospitalisation et 57,29% des cas de décès [34 ; 35].

Dans le cadre de la lutte antiparasitaire, divers médicaments à base de substances naturelles (quinine, artémisinine) ou synthétiques (sulfadoxine/pyriméthamine, chloroquine, etc.) agissant à différents niveaux du cycle de développement du parasite sont disponibles. C'est ainsi que nous distinguons des schizonticides (sanguins et tissulaires) et des gamétocytocides d'intérêt thérapeutique qui serait démontré et approuvé.

Cependant, des résistances des plasmodiums à certains de ces médicaments tels que la Chloroquine et la Sulfadoxine/Pyriméthamine ont été notifiées [15 ; 34 ; 38 ; 53].

En effet, les données de suivi de 2003 réalisés par le PNL, ont révélé des taux d'échec thérapeutique allant de 26,9% à 63,3% pour la chloroquine et de 10% pour la Sulfadoxine/Pyriméthamine justifiant l'adoption d'une nouvelle politique de traitement du paludisme [15 ; 34 ; 35]. C'est pourquoi, le Burkina Faso, en Février 2005, à l'instar des autres pays a eu recours aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (Amodiaquine/Artésunate, Luméfantrine/Artéméter, etc.) comme première intention dans le traitement du paludisme [15 ; 26; 34 ; 38].

Le Burkina Faso, ne disposant pas d'unité de production, est obligé d'importer ces médicaments de diverses provenances.

En effet, la production et la commercialisation des médicaments passent par plusieurs intermédiaires et zones de libre-échange, et ces médicaments sont parfois reconditionnés et réétiquetés de façon à cacher leur véritable origine ou identité conduisant à la mise en circulation de contrefaçons [27 ; 39 ; 51].

Une enquête de l'OMS sur les médicaments contrefaits dans vingt pays entre Janvier 1999 et Octobre 2000 a montré que 60% des médicaments contrefaits sont produits dans les pays pauvres et 40% dans les pays industrialisés [39 ; 52].

En Avril 1999, il a été inscrit dans la base de données de l'OMS concernant les médicaments de qualité inférieure que, dans 771 cas, 77% étaient de pays en développement. L'analyse des données a prouvé que dans 60% des 325 cas, une substance active était absente du produit [27].

Au vu de cette diversité de provenance de ces médicaments et de la politique d'importation de nos pays qui ne permet pas l'évaluation directe des laboratoires fournisseurs, il est donc nécessaire de contrôler la qualité des médicaments avant leur commercialisation dans nos pays.

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre travail intitulé « Contrôle de qualité des médicaments : cas des antipaludéens au Burkina Faso ».

# OBJECTIFS

## OBJECTIFS

### **Objectif général :**

Contrôler la qualité des antipaludéens importés au Burkina Faso.

### **Objectifs spécifiques :**

- ✓ Déterminer les caractéristiques physico-chimiques, pharmacotechniques et microbiologiques des antipaludéens;
- ✓ Déterminer les paramètres concernés dans la non-conformité de ces médicaments;
- ✓ Déterminer les relations entre qualité et fabricants.

# GENERALITES

## 1. GENERALITES

### 1.1. LE PALUDISME

#### 1.1.1 Définition

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence et à la reproduction dans l'organisme humain d'un agent pathogène, hématozoaire, du genre *Plasmodium*, inoculé à l'homme par la piqûre d'un vecteur, moustique du genre *Anopheles* [59].

Le paludisme est ainsi une maladie parasitaire due à l'infestation par des hématozoaires (organismes unicellulaires, type particulier de protozoaire) du genre *Plasmodium* [40].

#### 1.1.2 Historique et actualité

Le paludisme est une maladie parasitaire potentiellement mortelle transmise à l'homme par des moustiques. C'est l'une des plus vieilles maladies que le monde ait connue. Son histoire se confond avec celle de l'humanité. On pense que l'homme préhistorique a dû en souffrir [1 ; 10 ; 56].

« Malaria » et « paludisme » sont les deux termes les plus communément utilisés pour désigner la maladie dont nous parlons [17].

De ces deux vocables, le premier impose à l'esprit l'idée du mauvais air [10 ; 56], l'autre celle des marais. Il semble que ce soit au moyen âge que les deux mots italiens « mala » et « aria » ont été réunis en un seul, « malaria » qui ne désignait d'ailleurs pas la maladie mais la cause la provoquant [3 ; 10 ; 17 ; 36].

Ce n'est que vers 1840 que l'adjectif « paludéen » commence à apparaître dans la littérature médicale associé à fièvre ou maladie. Et ce n'est qu'en 1851 que le dictionnaire lexicographique et descriptif des Sciences Médicales et Vétérinaires inclut « *paludéen* » avec la définition suivante :

*Paludéen, adj. (de palud = marais) : qui a rapport aux marais qui est causé par les effluves marécageux, miasmes paludéens, affections, fièvres paludéennes* [1 ; 3 ; 17].

En 1867, A. VERNEUIL, parlant au Congrès International de Médecine de Paris des patients, dit : « *L'opéré est (...) imprégné d'un poison comme dans la syphilis, le paludisme, la diphtérie, les fièvres éruptives et typhoïdes...* » [17]. Et voici le

paludisme inclus sous ce nom en tant que maladie parmi d'autres affections déjà reconnues [17 ; 36].

Charles Louis Alphonse LAVERAN, au cours de minutieux examens anatomopathologiques, trouve dans les vaisseaux les grains de pigments déjà décrits depuis le XVIIIe siècle. Grâce à la multiplicité des examens, il comprend que c'est à ce niveau que réside la seule constante de la maladie [3 ; 10].

Il s'attache alors à l'étude de ces granulations et les recherches sur des pièces d'autopsie et dans le sang frais non coloré.

Ces corps, petits d'abord, et non pigmentés, se pigmentent à mesure qu'ils grossissent, tandis que les hématies pâlisent comme si elles se vidaient de leur matière au profit de ces granulations [1 ; 17].

Il multiplie les examens avant, pendant et après l'intervalle des accès fébriles. Il retrouve toujours ces mêmes formes lorsque les conditions d'examen sont comparables, c'est-à-dire en début d'accès et en absence de traitement par la quinine [10].

En 1880, alors qu'il examinait le sang d'un soldat impaludé de 24 ans en plein accès fébrile, il découvre sur le bord d'un de ces corps sphériques pigmentés, quatre flagelles qui s'agitent vigoureusement. L'hématozoaire du paludisme est découvert [1 ; 10 ; 17 ; 30].

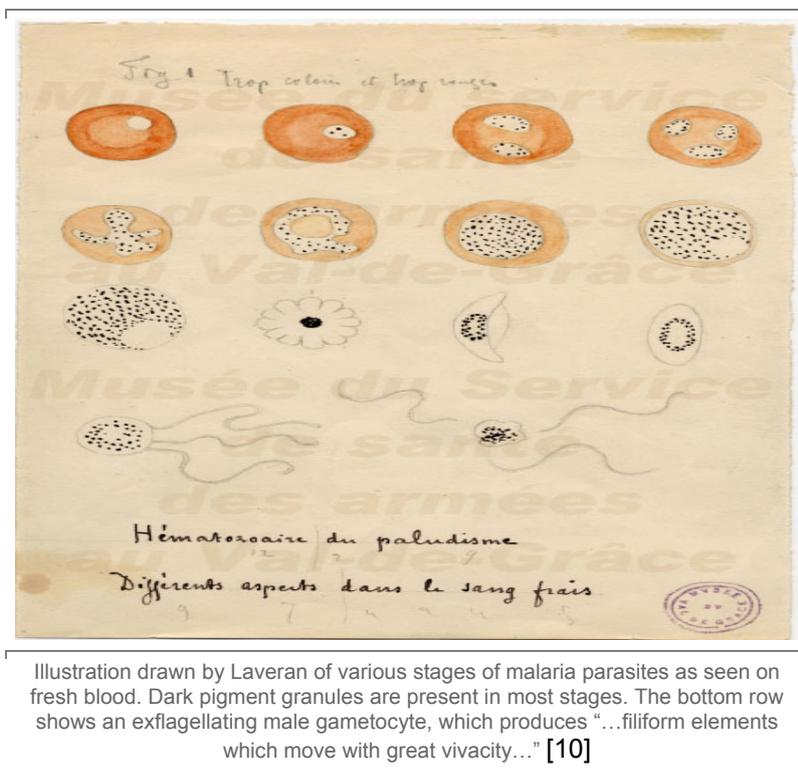


Illustration drawn by Laveran of various stages of malaria parasites as seen on fresh blood. Dark pigment granules are present in most stages. The bottom row shows an exflagellating male gametocyte, which produces "...filiform elements which move with great vivacity..." [10]

Dans un premier temps, LAVERAN appela son parasite *Haemamoeba malariae*, « amibe du sang » ; il s'agissait de *Plasmodium Malariae*.

Le 8 novembre 1880, il faisait part de sa découverte à l'Académie de médecine à Paris en proclamant que le paludisme est provoqué par un parasite vivant, développé aux dépens des hématies [1].

Entre 1885 et 1886, à Padoue, Camillo GOLGI différencie les fièvres tierces des fièvres quartes en observant le cycle érythrocytaire qu'il relie à la séquence des paroxysmes [1; 17].

FELETTI et GRASSI découvrent *P. vivax* et *P. malariae* en 1889 [9].

SAKHAROV (1889), MARCHIAFAVA (1890) et CELLI (1890), découvrent *P. falciparum* [1 ; 3 ; 27]. En association avec BIGNAMI, ils étudient les différentes morphologies entre *plasmodium falciparum* et les autres plasmodies, ainsi que l'évolution clinique des infections à *P. falciparum* [3].

Camillo GOLGI décrit les formes non pigmentées dans les cellules endothéliales en 1893 [10 ; 17].

De 1895 à 1897, la transmission de cette affection par un moustique du genre *Anopheles* est soupçonné par Ronald ROSS et confirmé par Giovanni Batista GRASSI en 1898 [3 ; 18].

Le travail de ROSS sera récompensé par le prix Nobel de médecine en 1907 [3].

La dernière des quatre espèces plasmodiales humaines, *P. ovale*, est quant à elle, découverte en 1922 par STEPHENS [1 ; 6 ; 9 ; 18].

En 1948, SHORT, GARNHAM, COVELL et SHUTE identifient les formes tissulaires intra-hépatiques (corps bleus) [1 ; 10 ; 18].

Des étapes tissulaires de *P. falciparum* (SHORT, 1949), *P. ovale* (GARNHAM, 1954), *P. malariae* (BRAY, 1959) sont découvertes plus tard [17].

Ils permettent ainsi de compléter la connaissance du cycle du parasite et d'expliquer les rechutes de la maladie observées dans certaines formes plasmodiales [30].

Après trois (3) ans de recherche, SHORT et GARNHAM prouveront en 1948 par l'inoculation d'un broyat de 500 *Anophèles Maculipennis* infectés par *P. cynomolgi*, qu'ils se développent dans des hépatocytes.

La même année, la preuve sera faite pour l'homme par une biopsie hépatique effectuée le septième (7<sup>ème</sup>) jour après inoculation intraveineuse de 200 glandes salivaires de moustiques porteurs [17].

En 1976, a lieu la première culture *in vitro* de *P. falciparum* par TRAGER et JENSEN.

LYSENKO formule en 1976-78 une théorie sur le polymorphisme des sporozoïtes de *P. vivax* [17].

En 1982, BRAY et GARNHAM pensent que quelques sporozoïtes restent latents dans le foie. Il s'agit des hypnozoïtes, responsables des reviviscences. Ils élucidèrent donc la question de ces accès survenant à distance [17].

### **1.1.3 Dates mémorables au Burkina Faso**

L'histoire du paludisme a été marquée au Burkina Faso par les périodes suivantes :

- ❖ 1941 : début des études épidémiologiques dans la région de Bobo-Dioulasso ;
- ❖ 1947 : création d'une section Paludisme au sein du Service Général d'Hygiène Mobile et de Prophylaxie qui a entrepris un programme d'éradication et la chimioprophylaxie de masse sans succès ;
- ❖ 1972 : chimioprophylaxie chez les enfants de moins de 5 ans pendant la période de transmission intense ;
- ❖ 1974 : chimioprophylaxie chez les femmes enceintes pendant la période de transmission intense ;
- ❖ 1979 : intégration du traitement présomptif à la dose de 10 mg/kg de chloroquine de tout accès fébrile et de la chimioprophylaxie chez la femme enceinte suite aux études du Centre Muraz;
- ❖ 1984 à 1985 : mise en œuvre d'un programme de lutte antivectorielle sans succès à Ouagadougou ;
- ❖ 1985 : création du centre de Référence de la Chimiosensibilité du Paludisme (CRCP) au Centre Muraz ;
- ❖ 1987 : création du Centre National de Lutte contre le Paludisme (CNLP) assurant la coordination des activités de contrôle de l'endémie au Burkina Faso ;
- ❖ 1988 : détection de foyers de résistance et révision de la posologie du traitement par la chloroquine à 25 mg/Kg de poids fractionnés pendant 3 jours;
- ❖ 1991 : adoption d'un schéma thérapeutique standard pour le traitement du paludisme ;
- ❖ 1992 : création du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP);
- ❖ 1993-1995 : étude avec résultats encourageants sur les rideaux et les moustiquaires imprégnées d'insecticides au Burkina Faso ;

- ❖ 1995 : restructuration du (PNLP) pour assurer la mise en œuvre de la politique nationale de lutte contre le paludisme ;
- ❖ 1996 : adoption de la Prise en Charge Intégrée des Maladies de l'Enfant (PCIME) ;
- ❖ 1997 : lancement de l'Initiative Africaine de lutte contre le paludisme au XXI<sup>e</sup> siècle (AIM) par l'Organisation de l'Unité Africaine (OUA);
- ❖ 1997-1998 : mise en œuvre du Programme d'Accélération de la Lutte Antipaludique (PALAP) ;
- ❖ 1998 : lancement de l'initiative mondiale «Faire Reculer le Paludisme» (FRP) ;
- ❖ 1999 : changement de dénomination du CNLP en Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme (CNRFP) avec pour missions la recherche et la formation ;
- ❖ 2002 : lancement officiel de FRP à Koupéla ;
- ❖ 2006 : lancement officiel d'une ACT fixe, le « COARSUCAM<sup>®</sup> » par le groupe Sanofi-Aventis et le PNLB à Ouagadougou. [35 ; 38]

#### **1.1.4 Agent pathogène**

L'agent pathogène est un protozoaire intracellulaire appartenant à :

- Phylum des Apicomplexa ;
- Classe des Sporozoaires ;
- Sous classe des Coccidies ;
- Ordre des Eucoccidies ;
- Famille des Plasmodidae ;
- Genre : *Plasmodium* ;
- Espèces : *falciparum*, *vivax*, *malariae*, *ovale*.

Ces quatre espèces plasmodiales ont une reproduction asexuée (schizogonie) chez l'homme et sexuée (sporogonie) chez le moustique vecteur.

- ✓ *Plasmodium falciparum* : c'est l'espèce la plus redoutable, celle qui tue. C'est aussi la plus largement répandue mais dans les régions chaudes seulement. En effet, le développement du cycle chez le moustique nécessite une température supérieure à 18°C, d'où l'absence de cet hématozoaire dans les montagnes tropicales et dans les régions tempérées. Il est responsable des formes graves et compliquées dans 40 à 60% des cas de paludisme avec un taux de 95% de cas de décès d'où sa redoutabilité. Il entraîne souvent des fièvres tierces.

- ✓ *Plasmodium vivax* : largement répandu mais moins intensément que *P. falciparum*. Il se rencontre du 37<sup>ème</sup> degré de latitude Nord au 25<sup>ème</sup> degré de latitude Sud. Il entraîne aussi des fièvres tierces.
- ✓ *Plasmodium ovale* : très proche de *P. vivax*, avec lequel il a été longtemps confondu. Il la remplace où cette espèce n'existe pas (Afrique noire). Il entraîne des fièvres tierces.
- ✓ *Plasmodium malariae* : de distribution géographique clairsemée, il provoque, quant à lui des fièvres quartes. [5 ; 18 ; 27]

### **1.1.5 Vecteurs**

Ce sont des femelles de certaines espèces de moustique culicidé appartenant à :

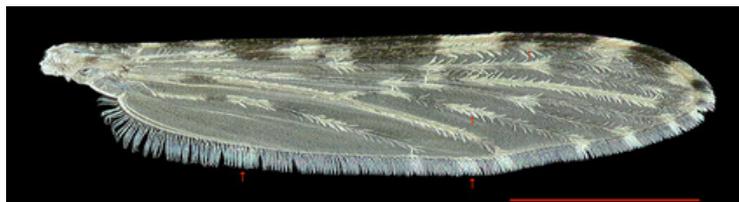
- Phylum des Arthropodes ;
- Classe des Insectes ;
- Ordre des Diptères ;
- Sous-ordre des Nématocères ;
- Famille des Culicidae ;
- Sous-famille des Anophélineae ;
- Genre : *Anopheles* ;
- Espèces : *gambiae*, *funestus*, etc. [3 ; 4 ; 5 ; 18]

Les anophèles se reconnaissent par leur position de repos oblique par rapport au support sur lequel ils sont posés et à leur appendice céphalique [18].

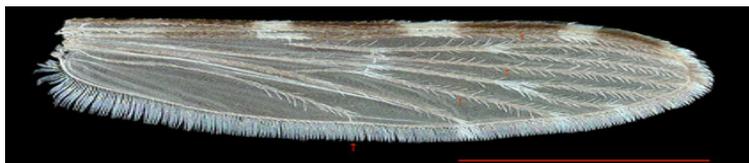
Cependant, il faut noter qu'il existe environ 400 - 500 espèces d'anophèles connues dont environ 60 - 65 sont vecteurs du paludisme [31 ; 33 ; 59].

En Afrique, les principales espèces sont *Anopheles gambiae* et *Anopheles funestus* (respectivement responsables du paludisme et de la filariose de bancroft) différentiable par leurs ailes [31 ; 54].

*Anopheles gambiae*



*Anopheles funestus*



(Source : J. Brunhes et Coll., *Les anophèles de la région afro-tropicale*, logiciel ORSTOM Ed., 1998) [31]

La reproduction des anophèles nécessite du sang, de l'eau et de la chaleur. La femelle fécondée ne peut pondre qu'après un repas sanguin pris sur l'homme ou l'animal, au décours duquel ses follicules ovariens se développent rapidement. Elle est pour ce faire hématophage [54].

Les mâles quant à eux vivent de jus sucré, meurent rapidement après fécondation contrairement aux femelles qui, elles, vivent au maximum un mois et piquent surtout la nuit [54 ; 59].

### **1.1.6 Cycle biologique**

#### **1.1.6.1 Cycle asexué ou schizogonique chez l'homme**

Au cours de son repas humain, le moustique infesté injecte avec sa salive des centaines de parasite sous forme de sporozoïtes fusiformes qui gagnent rapidement le foie où s'effectue le *cycle exo-érythrocytaire primaire*. Les sporozoïtes pénètrent dans les hépatocytes où ils prennent le nom de cryptozoïtes (ou trophozoïtes). Ils grossissent, se divisent par multiplication asexuée ou schizogonie et constituent en une semaine des corps bleus (schizontes matures) volumineux, déformant l'hépatocyte et repoussant son noyau en périphérie. L'éclatement des corps bleus libère de nombreux mérozoïtes (10.000 à 40.000) qui, pour la plupart, passent dans la circulation sanguine. En cas d'infestation par *P. vivax* ou *P. ovale*, certains trophozoïtes peuvent rester quiescents pendant plusieurs mois à plusieurs années. Ces formes quiescentes, appelées hypnozoïtes, se divisent, effectuant un *cycle exo-érythrocytaire secondaire*. Les hypnozoïtes sont susceptibles de réensemencer le sang en mérozoïtes et de déterminer ainsi des reviviscences schizogoniques érythrocytaires.

*P. falciparum*, et *P. malariae* sans doute, ne comportent ni hypnozoïtes ni schizogonie tissulaire secondaire.

Dans le sang s'effectue le cycle asexué érythrocytaire (schizogonie érythrocytaire). Chaque mérozoïte pénètre dans une hématie par endocytose et s'y transforme en

trophozoïte caractérisé par un noyau centré, un cytoplasme abondant et une grosse vacuole à l'image d'une « bague à chaton ». Il grossit, et son noyau se divise, donnant alors un schizonte qui se charge en pigment malarique ou hémozoïne.

La multiplication des noyaux dont chacun s'entoure d'une plage cytoplasmique forme un schizonte mûr ou un corps en rosace. Parallèlement, l'hémoglobine se dégrade et dans l'hématie parasitée, apparaissent des granulations de Schüffner (*P. vivax* et *P. ovale*), des taches de Maurer (*P. falciparum*), ou rien (*P. malariae*).

Les corps en rosace dilatés et mûrs éclatent de façon généralement synchrone. Cet éclatement, contemporain de l'accès fébrile, libère des mérozoïtes (8 à 12) qui vont parasiter des hématies vierges et effectuer de nouveaux cycles schizogoniques érythrocytaires. Chaque cycle érythrocytaire dure 48 heures pour *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. falciparum* et 72 heures pour *P. malariae*.

Après plusieurs cycles schizogoniques apparaissent dans les hématies des éléments à potentiel sexuel, les gamétocytes mâles et femelles. L'hémozoïne libérée lors de l'éclatement des rosaces est phagocytée par les cellules épuratrices telles que les polynucléaires neutrophiles et les monocytes du sang ; puis les cellules de Küpffer du foie, les histiocytes de la rate et de la moelle osseuse.

Durant toute la partie du cycle de développement du parasite chez l'homme, celui-ci évolue sous forme haploïde.

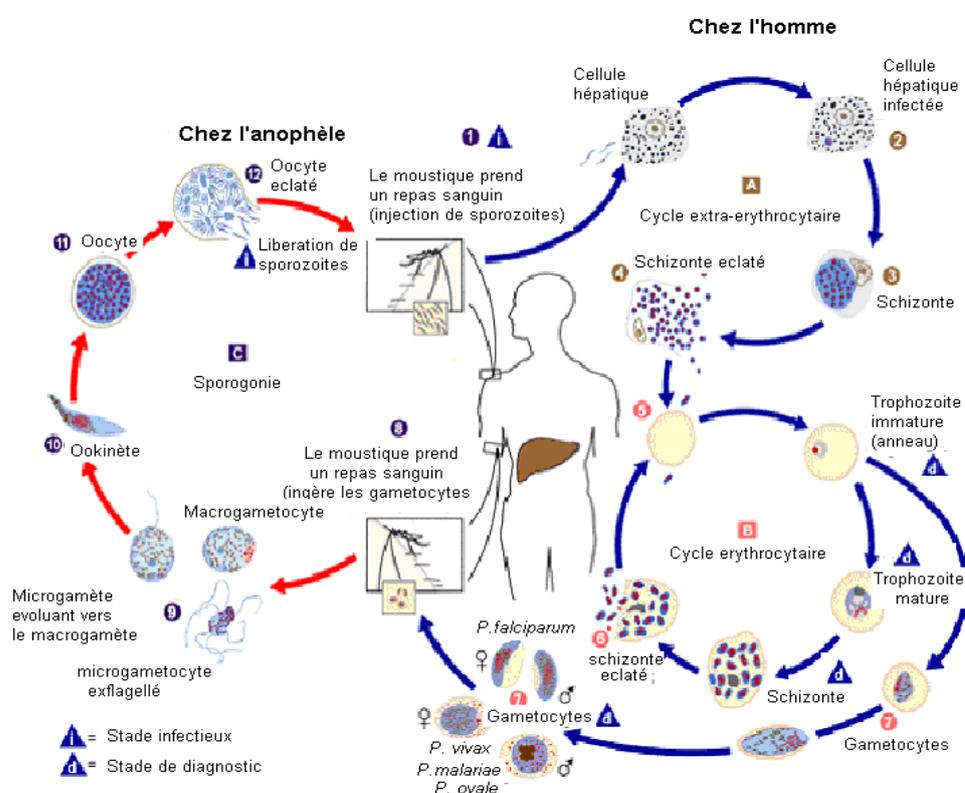
#### **1.1.6.2 Cycle sexué ou sporogonique chez l'anophèle**

Le gamétocyte femelle donnera chez le moustique un unique gamète femelle. Le gamétocyte mâle, en revanche, donnera naissance à quatre gamètes mâles, de forme filamenteuse.

Chez l'anophèle, après une piqûre sur un paludéen, le moustique absorbe des schizontes, des corps en rosace (trophozoïtes), des gamétocytes. Les éléments asexués sont digérés et seuls les gamétocytes ingérés poursuivent le cycle.

Dans l'estomac du moustique, le gamétocyte mâle se transforme en gamètes mâles mobiles (au nombre de 8) par exflagellation. Le gamétocyte femelle par expulsion de corpuscules chromatiniens se transforme quant à lui en gamète femelle volumineux et immobile. Cette exflagellation ne se produit pas dans l'organisme humain, mais peut être obtenue dans le sang humain mis entre lame et lamelle, et grâce à des modifications physico-chimiques.

La fécondation du gamète femelle par un gamète mâle donne un œuf mobile diploïde, l'ookinète d'aspect vermiforme (amoéboïde de 10 µm X 3 à 4 µm), qui traverse la paroi de l'estomac de l'anophèle, se fixe sur sa face externe puis s'enkyste formant l'oocyste dans lequel s'individualisent les sporozoïtes (10.000) par mitoses répétées. Libérés par l'éclatement de l'oocyste, ces derniers gagnent les glandes salivaires de l'anophèle. La durée du cycle sporogonique varie entre 10 et 40 jours suivant l'espèce anophélienne en cause, selon l'humidité et la température. Ces sporozoïtes seront injectés à leur tour à l'homme lors d'un prochain repas sanguin. [11 ; 17 ; 27 ; 56]



**Source:** Center for Diseases Control and prevention, Division of Parasitic Diseases [11]

## 1.2. PHYSIOPATHOLOGIE

La réponse de l'hôte aux plasmodies est variable d'un individu à l'autre. Elle dépend de l'espèce plasmodiale et de l'intensité de l'infestation de l'hôte et de sa prémunition. [30 ; 34]

### 1.2.1 Paludisme simple

La symptomatologie est liée à la schizogonie érythrocytaire.

- L'éclatement des schizontes entraîne la libération de pigments malariques pyrogènes qui vont exciter le centre de régulation de l'hypothalamus et entraîner la fièvre. Cette fièvre concomitante de la lyse des hématies parasitées varie d'un individu à un autre allant de 39 – 41°C. La quantité d'hémozoïne libérée détermine un accès fébrile, cyclique ou non.

Remarques : Au cours d'une primo invasion, l'éclatement des hématies asynchrone entraîne une fièvre en plateau.

- L'anémie est hémolytique, due à la lyse des hématies parasitées et à celle des hématies saines par phénomène de « *rosetting* », immuno-hémolyse, auto-immunisation et fragilisation des hématies.
- La Thrombopénie est due à la séquestration des plaquettes.
- L'Hyperactivité du système des phagocytes mononuclés entraînant une splénomégalie.
- La Splénomégalie est due à un complexe immun macromoléculaire ou constitué de pigments malariques et de débris érythrocytaires que la rate est chargée de débarrasser de l'organisme.

A tous ceux-ci s'ajoutent des troubles digestifs (nausées, vomissement, anorexie, etc.), une asthénie, des céphalées, une myalgie, des frissons, etc. [34 ; 50 ; 59]

### **1.2.2 Paludisme grave**

Aux phénomènes précédents majorés par une parasitémie élevée, s'ajoute une multiplication rapide des plasmodies dans les capillaires. Outre l'hémolyse, il existe une cyto-adhérence des hématies parasitées dans l'endothélium qui entraîne une obstruction des vaisseaux caractérisée par des microthromboses et un ralentissement circulatoire. Et ceci arrive le plus souvent chez les sujets immuns (enfants, femmes enceintes, expatriés, etc.). [22 ; 31 ; 34 ; 50 ; 59]

On observe donc :

- ✓ des températures supérieures à 40° plus une accélération du pouls entraînant une détresse respiratoire accompagnée de tachypnées ou de dyspnées;
- ✓ des prostrations (faiblesses extrêmes) ;
- ✓ des troubles neurologiques entraînant une somnolence allant au coma ;
- ✓ des convulsions répétées ;
- ✓ un collapsus cardio-vasculaire ou état de choc (pouls faible) ;

- ✓ un ictère clinique (bilirubine total  $> 5 \mu\text{mol/l}$ ), etc.

A la biologie on peut remarquer :

- ✓ une hémoglobinurie (urine coca cola ou foncée),
- ✓ une anémie sévère ( $\text{Hb} \leq 5 \text{ g / dl}$  ou  $\text{Ht} \leq 15 \%$ ),
- ✓ une hyper parasitémie ( $> 5\%$  en fonction de l'âge. Elle est plus sévère chez les sujets immuns tels que les enfants),
- ✓ une insuffisance rénale (diurèse  $\leq 400 \text{ ml / 24 h}$ ), etc.

### **1.2.3 Autres formes de paludisme**

En plus du paludisme simple et du paludisme compliqué, il existe d'autres aspects palustres tels que :

- ✓ Le paludisme viscéral évolutif ;
- ✓ La fièvre bilieuse hémoglobinurique palustre ;
- ✓ Une splénomégalie chronique palustre (hépatite chronique);
- ✓ Le paludisme congénital ;
- ✓ Le paludisme transfusionnel ;
- ✓ Le paludisme de primo-invasion ;
- ✓ Des néphropathies palustres aiguës chez l'adulte et chroniques chez l'enfant, etc. [37 ; 50 ; 59]

## **1.3 DIAGNOSTIC**

Il est important car les mêmes symptômes palustres peuvent se rencontrer dans d'autres pathologies telles que les salmonelloses (fièvre typhoïde), gastro-entérites, etc.

Ce diagnostic repose principalement sur la goutte épaisse et/ou le frottis mince.

- ✓ Goutte épaisse :

On fait un prélèvement de sang au doigt ou à l'orteil, puis on dépose une goutte de sang au milieu d'une lame et à l'aide d'une autre lame on l'étale concentriquement sur la première (avec un diamètre d'environ 1 à 2 cm) et on sèche.

La lame est ensuite colorée avec du giemsa (3 à 5%).

La lecture se fait au microscope (objectif 100) pour identifier les espèces.

C'est une technique de grande sensibilité mais de faible spécificité.

✓ Frottis mince :

On fait un prélèvement de sang au doigt ou à l'orteil, puis on dépose une goutte de sang au bout d'une lame.

Coincer la goutte avec une autre lame qui entraînera son étalement sur le bord de cette dernière par capillarité.

Tirer sur la deuxième lame pour étaler la goutte sur la première.

Colorer avec du giemsa après fixation au May-Grünwald ou au méthanol pendant 3min puis rincer avec 1 ml d'eau distillée tamponnée (pH 7).

La lecture se fait au microscope pour identifier les espèces.

C'est une technique de diagnostic d'espèces mais pas de faible parasitémie.

Pour diagnostiquer les espèces, sur frottis mince, on ajoute du réactif de SCHÜFFNER qui permet de voir certaines caractéristiques d'hématies parasitées et du plasmodium c'est-à-dire la taille du trophozoïte, l'aspect de l'hématie, la présence ou non de certaines granulations et pigments malariques. [18 ; 31 ; 54 ; 55 ; 59]

Il existe d'autres types de diagnostics : [17 ; 30 ; 37]

- La technique du tube QBC (*Quantitative Buffy Coat*) qui utilise la coloration de l'ADN parasite par l'acridine orange;
- Le diagnostic immunologique pour l'évaluation épidémiologique :
  - Test ELISA = *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*;
  - Test IFI = *Immuno Fluorescence Indirecte* ;
  - Test PARASIGHT® pour la détection de protéines riches en histidine (HRP) ;
  - Test OPTIMALR® pour la détection de lactate déshydrogénase (LDH) ;
- Technique de biologie moléculaire telle que la *polymerase chain reaction* (PCR).

## **1.4 LES ANTIPALUDEENS**

### **1.4.1 Définition**

Les antipaludéens également appelés antipaludiques sont des médicaments utilisés dans la prévention et dans le traitement du paludisme. [40].

Ce sont des produits naturels ou de synthèse qui, administrés par voie orale, ou parentérale, ou encore rectale, à dose unique ou à doses répétées, permettent d'éliminer le parasite du paludisme ou de bloquer sa croissance dans le but de prévenir ou de guérir la maladie palustre.

## **1.4.2 Antipaludéens naturels**

### **1.4.2.1 La quinine**

C'est un alcaloïde d'origine végétale isolé en 1820 par deux chimistes français, Joseph PELLETIER et Joseph Bien-Aimé CAVETOU, d'écorce de Quinquina, *cinchona sp.*, Rubiacée, pouvant atteindre 15 à 20m de haut à 1500 – 3000m d'altitude dans la cordillère amazonienne [6 ; 56].

C'est en observant les mineurs indiens frissonnant après une exposition au froid et à l'humidité consommer de la poudre d'écorce macérée dans de l'eau chaude que les missionnaires jésuites eurent l'idée au début du XVI<sup>ème</sup> siècle d'utiliser cette poudre pour traiter les fièvres [10 ; 36].

De certaines sources, cette poudre aurait guéri la comtesse de chincon, femme du vice roi du Pérou d'où le nom du genre « cinchona » [17 ; 36].

La « poudre de la comtesse » est arrivée en Espagne sous le nom d' « arbre de la fièvre » ou la « poudre des jésuites » et fut connue dans toute l'Europe.

L'efficacité de la drogue sur le paludisme conduit à une reconnaissance officielle avant même de connaître l'identité de l'espèce.

C'est en 1742 que LINEE crée le genre en désignant par « *cinchona* » l'ensemble des espèces de plante conduisant par broyat à la drogue [6 ; 56].

### **1.4.2.2 L'artémisinine**

C'est un alcaloïde isolé d'une herbe annuelle très odorante, *qinghoasu* ou *Artémésia annua* L, Astéracée renfermant jusqu'à 3% d'huile essentielle, caractérisée par de grandes panicules, de petits capitules globuleux (2 – 3 mm de diamètre) à feuilles palmiséquées a été isolé grâce à la mise en évidence de propriétés antimalariques de la drogue (partie aérienne) en 1971 par des chimistes chinois. Sa structure fut mise en évidence par JEREMIC en 1973 [6 ; 10 ; 56].

## **1.4.3 Antipaludéens de synthèse**

Ce sont des médicaments non extraits des plantes mais synthétisés en laboratoire parmi lesquels on peut citer :

- La Chloroquine mise au point en 1934 par la firme BAYER [17 ; 37] ;
- L'Amodiaquine synthétisée en 1944 par le laboratoire PARKE DAVIS [32] ;
- L'Artésunate synthétisé en 1977 [27] ;
- L'Artéméther produit par le Pr. LI Yin en 1978 [27] ;

- La Méfloquine synthétisée entre 1941 et 1945 par THE WALTER REED HOSPITAL [37] ;
- La Pyriméthamine synthétisée en 1951 par le laboratoire WELLCOME [17 ; 32] ;
- L'Halofantrine synthétisée en 1945 par THE WALTER REED HOSPITAL [37].

#### **1.4.4 Classification**

Les antipaludéens peuvent être classés selon plusieurs modalités. Nous en retiendrons deux que sont la classification chimique et la classification selon le site d'action.

##### 1.4.4.1 Classification chimique

Elle tient compte de la structure chimique [29 ; 37 ; 50 ; 62].

CATEGORIES		D.C.I.
Amino-4-quinoléine		Chloroquine
		Amodiaquine
Amino-alcools	4-quinoléine-méthanols	Quinine
		Méfloquine
	9-phénanthrène-méthanols	Halofantrine
		Luméfantrine
Dérivés de l'artémisinine		Artéméter
		Artésunate
		Dihydroartémisinine
Antifoliniques	Diguanide	Proguanil
	Diamino-pyrimidines	Pyriméthamine
		Triméthoprim
Antifoliques	Sulfamides et sulfones	Sulfadoxine
		Sulfalène
		Dapsone
Amino-8-quinoléine		Primaquine
Hydroxynaphtoquinone		Atovaquone

##### 1.4.4.2 Classification selon le site d'action [29 ; 50]

Cette classification est fonction du cycle parasitaire. On distingue donc :

Les gamétocytocides : actifs sur les parasites intra-hépatiques et sur les gamétocytes. Ils détruisent les formes sexuées du parasite pour interrompre la transmission de l'infection par les moustiques.

Ils sont représentés par les amino-8-quinoléines telle que la Primaquine.

Les schizonticides : actifs sur le cycle endo-érythrocytaire asexué. Ils sont eux même classés en deux groupes selon leur mode d'action.

- Les schizonticides sanguins : d'action rapide agissant sur les formes érythrocytaires du parasite qui sont directement responsables de la maladie. Ils tuent le parasite dans son hématie hôte, ils sont donc plasmocides. Ce sont :
  - ✓ Les amino-4-quinoléines telles que la Chloroquine, l'Amodiaquine, etc.
  - ✓ Les amino-alcools telles que :
    - les 4-quinoléine méthanol : Quinine, Mefloquine, etc.
    - les 9-phénanthrène méthanol : Halofantrine, Luméfantrine, etc.
  - ✓ L'artémisinine et ses dérivés : Dihydroartémisinine, Artésunate, Artéméter.
  
- Les schizonticides tissulaires : d'action lente, agissent sur les formes exo-érythrocytaires du parasite et sont habituellement utilisés pour la prophylaxie pour prévenir l'invasion des globules rouges ou comme « *antirelapses drugs* » pour une cure radicale des plasmodiums *ovale* et *vivax*. Ce sont des antimétabolites qui inhibent la croissance du parasite en bloquant la division de son noyau. Ils sont à cet effet dit « plasmodistatique ». Ils sont représentés par :
  - ✓ Les antifoliques : Sulfamides et Sulfones telles que Sulfadoxine, Sulfalène, Dapsone.
  - ✓ Les antifoliniques : Diguanide (telle que Proguanil) ; Diamino-pyrimidine (telles que Pyriméthamine et Triméthoprime).

#### **1.4.5 Utilisation**

L'utilisation d'un antipaludéen est fonction de son activité [17 ; 28 ; 34 ; 50].

ACTIVITE	USAGE	D.C.I.	CLASSES
Gamétocytocides	Préventif	Primaquine	Amino-8-quinoléine
	Curatif	Artésunate	Artémisinine
		Artéméther	
		Dihydroartémisinine	
Schizonticides tissulaires	Préventif	Proguanil	Antifolinique
		Méfloquine	Amino-alcool
Schizonticides sanguins	Curatif	Chloroquine	Amino-4-quinoléine
		Quinine	Amino-aryl-alcool
		Halofantrine	Phénanthrène méthanol
		Artésunate	Artémisinine
		Artéméther	
			Dihydroartémisinine
Curatif en association	Sulfadoxine/Pyriméthamine	Antimétabolique	

## **1.5 PREVENTION**

Elle se fait soit par la lutte antiparasitaire soit par la lutte antivectorielle.

### **1.5.1 Lutte antiparasitaire**

On utilise les médicaments tels que :

- ✓ Chloroquine ;
- ✓ Méfloquine ;
- ✓ Proguanil+Chloroquine (SAVARINE®) ;
- ✓ Primaquine, etc. [6 ; 50]

### **1.5.2 Lutte antivectorielle**

La meilleure est la lutte intégrée qui regroupe la lutte chimique, la lutte biologique et la lutte physique.

- Lutte chimique par épandage d'insecticides ;
- Lutte biologique par utilisation d'animaux larvicides (ennemis naturels des larves) ;
- Lutte physique par modification des conditions écologiques des gîtes, utilisation des moustiquaires, port de vêtements protecteurs (couvrant les parties exposées du corps aux piqûres), etc. [55 ; 59]

## **1.6 TRAITEMENT DU PALUDISME ET CONTROLE DU PALUDISME CHEZ LA FEMME ENCEINTE**

### **1.6.1 Traitement du paludisme**

On utilise les antipaludéens curatifs en fonction de la masse corporelle de l'individu à traiter sur une période donnée et en fonction de l'état du malade.

- En cas de primo-infestation par *P. falciparum*, *malariae*, *ovale* ou *vivax* non chimio-résistants, on utilise la Chloroquine per os, en IM ou en IV pendant 3 jours à raison de 25 mg/kg.
- En cas de primo-infestation à *P. falciparum* chimio-résistant, on utilise :
  - Amodiaquine 30 mg/kg en 2 prises espacées de 12 heures pendant 3 jours soit 5 mg/kg par prise pendant 3 jours;
  - Méfloquine 25 mg/kg en 2 à 3 prises espacées de 6 à 12 heures ;
  - Halofantrine 24 mg/kg en 3 doses fractionnées soit 8 mg/kg à intervalle de 6h loin des repas;
  - Sulfadoxine/Pyriméthamine 1500 / 75 mg en dose unique à renouveler une semaine plutard ;
  - Artémisinine et dérivés pendant 3 à 8 jours à raison de 4 mg/kg par prise le premier jour suivi de 2 mg/kg/j les autres jours;
  - Quinine 24 mg/kg/j en 3 doses fractionnées soit 8 mg/kg par prise pendant 5 à 7 jours IV/IM ou per os.

Remarques : en cas de paludisme grave (et compliqué), on peut majorer le traitement à la quinine à 10 jours associée à de la doxycycline 100 mg toutes les 12 heures ou à clindamycine 10 mg/kg toutes les 8 heures (en cas de contre-indication aux cyclines) pendant 7 jours. [22 ; 34 ; 50 ; 61]

### **1.6.2 Contrôle du paludisme chez la femme enceinte**

La prévention du paludisme chez la femme enceinte est une priorité. Elle est basée sur le traitement préventif intermittent (TPI) et l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) dès la première consultation prénatale (CPN).

Le médicament recommandé est la Sulfadoxine/Pyriméthamine et le schéma préconisé est que le TPI débute au 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse (4<sup>ème</sup> mois). Il consiste à administrer 3 comprimés de SP en une prise unique orale au 2<sup>ème</sup> trimestre et au 3<sup>ème</sup> trimestre (8<sup>ème</sup> mois) de grossesse avec un intervalle d'un mois entre les prises et ne pas administrer au dernier mois.

En plus du TPI, il est fortement recommandé aux femmes enceintes de dormir sous MII pendant toute la grossesse.

Il faut noter que chez la femme enceinte, tout cas de paludisme suspecté est considéré comme paludisme grave et donc la stratégie à adopter est l'utilisation de la quinine en IV dans du sérum glucosé (SG) 5 à 10% à raison de 8mg/kg toutes les 8 heures par jours pendant 3, 7 ou même 10 jours suivant l'état de la malade. [15 ; 22 ; 34 ; 35 ; 59]

### **1.7 RESISTANCE**

En matière de paludisme, la pharmacorésistance a été définie comme l'aptitude d'une souche d'hématozoaire à survivre ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament efficace employé à des doses supérieures ou égales aux doses ordinairement recommandées mais dans les limites de tolérance du sujet.

Différentes causes peuvent exister :

- Les mutations génétiques ;
- L'exclusion de la drogue hors de l'hématie ;
- L'usage abusif du médicament (pression médicamenteuse).

A l'échec d'un antipaludéen, plusieurs facteurs peuvent concourir tels que :

- La résistance du parasite aux médicaments ;
- Les troubles d'absorption et/ou de métabolisation du médicament ;
- La prescription de doses ou de durée de traitement insuffisante ou de formes galéniques mal adaptées ;
- Une mauvaise observance du traitement (dose ou durée insuffisante) ;
- La pauvreté (incapacité de se procurer totalement ou partiellement le traitement prescrit), etc. [53 ; 59]

### **1.8 NOUVELLES STRATEGIES DE LUTTE**

Du fait que les médicaments anciens aient perdu de leur efficacité en raison des résistances de *P. falciparum*, l'OMS incite alors les pays à prescrire en première intention des associations médicamenteuses à base de dérivés de l'artémisinine.

C'est ainsi que, Impact Malaria propose désormais des conditionnements pratiques (ARSUCAM®) permettant une prescription et une distribution aisées pour que la bithérapie se développe dans les meilleures conditions.

Les Programmes Nationaux de Lutte contre le Paludisme, membres du Réseau Afrique de l'Ouest pour le Traitement Antipaludique (RAOTAP), quand à eux ont mis sur pied une nouvelle stratégie de lutte antipaludique par l'introduction d'un nouveau protocole de traitement avec les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) à tous les niveaux du système de santé afin de pallier aux résistances observées avec des molécules tels la chloroquine, la sulfadoxine/pyriméthamine, etc. C'est ainsi que la politique actuel est :

- La prévention basée sur l'usage de MII principalement à l'intension des enfants et des femmes enceintes et la chimioprophylaxie à la Chloroquine ;
- La prise en charge basée sur la monothérapie.

Entre 1983 et 2001, la perte d'efficacité de la Chloroquine est passée de 69 à 100%, la quinine et les autres CTA gardant une efficacité intacte.

Lors de la réunion de consensus tenue à Libreville en 2003, la bithérapie fut recommandée pour le paludisme simple sur la base des CTA. Pour les cas de paludisme grave comme chez les femmes enceintes, la monothérapie par les sels de quinine reste d'actualité.

A l'issue de la réunion de consensus, plusieurs mesures ont été décidées :

- ✓ Retrait de tous les stocks de Chloroquine et dans une phase transitoire, mise à disposition de la SP et de l'Amodiaquine ;
- ✓ Projet de création d'un fond national contre le paludisme ;
- ✓ Introduction des nouveaux protocoles de traitement à tous les niveaux du système de santé et fonctionnement d'un mini laboratoire de la Direction de la Pharmacie et du Médicament dans tous les pays.

C'est dans cette optique que le PNLP du Burkina Faso recommande :

- En cas de paludisme simple : utiliser la combinaison Artésunate/Amodiaquine ou Artéméther/Luméfantrine comprimés selon la disponibilité de l'un ou de l'autre. [15 ; 22 ; 34 ; 35 ; 38 ; 39]

- ✓ La posologie recommandée de la combinaison fixe Artésunate/Amodiaquine comprimé est :

Poids (âge)	Dosage Artésunate/Amodiaquine	Jour 1	Jour 2	Jour 3
4,5 à 9 kg (2 à 11 mois)	25 mg / 67,5 mg Plaquette de 3 cp	1cp	1cp	1cp
9 à 18 kg (1 - 5 ans)	50 mg / 135 mg Plaquette de 3 cp	1cp	1cp	1cp
18 à 36 kg (6 – 13 ans)	100 mg / 270 mg Plaquette de 3 cp	1cp	1cp	1cp
Plus de 36 kg (14 ans et plus)	100 mg / 270 mg Plaquette de 6 cp	2cp	2cp	2cp

- ✓ La posologie recommandée de la combinaison libre Artésunate/Amodiaquine (50mg/200mg) comprimé est :

Poids (age)	Jour 1		Jour 2		Jour 3	
	Artésunate	Amodiaquine	Artésunate	Amodiaquine	Artésunate	Amodiaquine
<10 kg (< 1 an)	½ cp	½ cp	½ cp	½ cp	½ cp	½ cp
10 à 20 kg (1-7 ans)	½ cp x 2	½ cp x 2	½ cp x 2	½ cp x 2	½ cp x 2	½ cp x 2
21 à 40 kg (7-13 ans)	1 cp x 2	1 cp x 2	1 cp x 2	1 cp x 2	1 cp x 2	1 cp x 2
> 40 kg (> 13 ans)	2 cp x 2	2 cp x 2	2 cp x 2	2 cp x 2	2 cp x 2	2 cp x 2

- ✓ Celle de la combinaison fixe Artéméther/Luméfantine (20mg/120mg) comprimé est :

Poids (âge)	Jour 1	Jour 2	Jour 3
5 à 9 kg ( < 1 an)	1cp x 2	1cp	1cp
10 à 14 kg (1 - 4 ans)	1cp x 2	1cp x 2	1cp x 2
15 à 24 kg (4 - 8 ans)	2cp x 2	2cp x 2	2cp x 2
25 à 34 kg (8 - 12 ans)	3cp x 2	3cp x 2	3cp x 2
≥ 35 kg (≥ 12 ans)	4cp x 2	4cp x 2	4cp x 2

- En cas de paludisme grave, on utilisera la quinine aux prescriptions en vigueur.

## **1.9 QUELQUES DEFINITIONS**

### **Médicament**

On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et/ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leur fonction organique. [40 ; 41]

### **Médicament générique**

Un générique est un médicament identique par sa composition, sa présentation et son dosage, à la spécialité princeps et commercialisé sous sa dénomination commune internationale seule (générique vrai) suivi ou non du nom du fabricant ou une dénomination spéciale (générique de marque) protégé par le droit de marque. [40 ; 48]

### **Dénomination commune internationale**

Selon l'OMS, c'est le nom reconnu à l'échelle mondiale pour désigner chaque substance pharmaceutique en substitution à son nom chimique rarement simple. [39]

### **Principe actif (PA)**

C'est la substance susceptible de prévenir ou de faire cesser un trouble déterminé de l'organisme. En d'autres termes, c'est l'élément possédant les propriétés curatives et préventives du médicament. C'est donc la substance active. [45]

### **Combinaison thérapeutique**

C'est l'association d'un ou de plusieurs PA dont les modes d'action sont indépendants et dont les cibles intraparasitaires sont différentes. Elles peuvent se présenter sous forme de combinaisons fixes dans lesquelles les PA sont associés à l'intérieur d'une même forme galénique ou encore dans l'administration simultanée de plusieurs médicaments en comprimés ou gélules distincts (combinaison libre) dans le but d'avoir un bon rendement thérapeutique et éviter les échecs thérapeutiques dus aux résistances. [34 ; 38]

### **Médicament essentiel**

C'est un médicament qui doit satisfaire aux besoins de la majorité de la population en matière de santé. Il doit être efficace, de qualité prouvée, être facilement utilisable, être disponible à tout moment, avoir le moins d'effets indésirables possible, être accessible financièrement. Il est mentionné sur la liste nationale des médicaments essentiels en vigueur, ou en son absence, celle de l'OMS. [34 ; 39]

### **Spécialité**

C'est tout produit protégé par un brevet ou un droit analogue. Le nom de spécialité est donné par le fabricant titulaire du brevet d'exploitation. [39, 41]

### **Excipient**

C'est une substance ou mélange de substances inactives par elles même sur la maladie qui, utilisée dans la formulation, facilite la préparation et l'emploi du médicament. Il peut en outre jouer un rôle important dans la libération du PA à partir du médicament et influencer son activité thérapeutique. [40, 45]

### **Lot**

Il désigne la quantité d'un médicament qui est fabriqué au cours d'un cycle donné de fabrication. La qualité essentielle d'un lot est son homogénéité. [45]

### **Numéro de lot (N° Lot)**

Désignation imprimée sur l'étiquette d'un médicament sous forme de chiffre et/ou de lettre qui identifie le lot et permet de retrouver et de vérifier toute la série d'opérations y compris celle de fabrication qui aboutit à sa production. [45]

### **Echantillon**

Partie d'un ensemble d'unité extraite d'un lot. Il est dit représentatif du lot lorsqu'il reflète le comportement général de l'ensemble du lot. [45 ; 46]

### **Echantillonnage**

Opération consistant à prélever ou à choisir des récipients ou des unités de médicament dans un lot de médicament au hasard. [45 ; 46]

### **Contrefaçon**

C'est une copie frauduleuse d'une marque et peut en outre constituer une double faute, non seulement sur la marque mais aussi sur le contenu. Pour tromper le consommateur, le contrefacteur utilise une marque en essayant de reproduire à l'identique l'aspect de l'emballage, le graphisme, le sigle, etc. Le contenu peut être par ailleurs frauduleux pour maximiser le profit. [39 ; 52]

### **Spécification**

Document établi par consensus et approuvé par une organisation reconnue qui fournit pour des usages communs et répétés des règles, des lignes directrices, des principes ou des caractéristiques pour les activités ou des résultats garantissant un niveau d'ordre optimal dans un contexte donné. [23 ; 25]

### **Conformité**

C'est la satisfaction d'une ou de plusieurs exigences. [23 ; 25]

### **Non conformité**

C'est la non satisfaction d'une exigence. [24 ; 25]

### **ISO** [

C'est l'Organisation Internationale de Normalisation, en anglais « International Standardization Organization ». 23 ; 24 ; 25]

## **1.10 QUELQUES NOTIONS ESSENTIELLES**

### **Qualité**

C'est l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins exprimés ou implicites de l'utilisateur.

La qualité selon la norme ISO 17025 est « l'aptitude à la satisfaction aux besoins ».

« The Academy of Pharmaceutical Sciences » dit que la qualité, appliquée à un médicament exige qu'il contienne la quantité de chaque PA inscrite sur l'étiquette dans les limites applicables dans ces spécifications :

- qu'il soit exempt de substances étrangères ;
- qu'il maintienne son dosage et son apparence jusqu'à son utilisation ;
- qu'après administration, il libère le PA avec entière biodisponibilité.

La qualité pharmaceutique est alors la somme de tous les facteurs et caractéristiques d'un produit pharmaceutique qui le rendent apte à satisfaire un besoin prédéterminé.

L'utilisation d'un médicament en clinique humaine implique, de toute évidence que la preuve soit faite de son efficacité et de son innocuité. Cela passe par un suivi rigoureux de toutes les étapes de la vie du médicament, de sa conception à son utilisation. [23 ; 24 ; 25 ; 60]

### **Assurance qualité**

C'est l'« ensemble des activités pré-établies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système de qualité et démontrées en tant que besoin pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité ».

C'est aussi, d'après l'ISO 9000, la « partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites ».

C'est donc une structure d'organisation destinée à donner confiance.

Dans le domaine de laboratoire, l'Assurance Qualité permet de maîtriser l'organisation des tâches conduisant à la qualité et couvre notamment les temps pré-analytiques, analytiques et post-analytiques. [23, 24]

### **Système d'assurance qualité**

Tout laboratoire doit disposer d'un système d'assurance qualité qui, selon l'ISO 9000, est « l'ensemble de l'organisation des responsabilités, des procédures, des processus et des moyens nécessaires pour mettre en œuvre le management qualité qui est lui, défini comme étant des activités coordonnées permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité ».

Le système d'assurance qualité est basé sur des procédures opératoires écrites concernant les différentes étapes de l'analyse et les conditions de son exécution.

Du point de vue pharmaceutique, le système d'assurance qualité est constitué par l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

Le système d'assurance qualité pharmaceutique comprend l'analyse des matières premières, la surveillance de la fabrication, l'analyse du produit fini, le contrôle de sa conformité aux lois et règlements mais aussi la maîtrise de tous les facteurs susceptibles d'influer sur la qualité du médicament.

Les bonnes pratiques de fabrication qui constituent un des éléments de l'assurance qualité, garantissent que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité requises adaptées à leur emploi. [23, 24, 52]

### **Contrôle qualité**

Le contrôle qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication. Il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés par l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugé satisfaisante (*Réglementation des médicaments dans l'Union Européenne : Bonne Pratiques de Fabrication, vol IV ed. 1999*).

# METHODOLOGIE

## **2. METHODOLOGIE**

### **2.1 CADRE DE L'ETUDE**

Les travaux se sont déroulés à la Direction du Contrôle des Médicaments et Produits Non Alimentaires (DCM/PNA) du Laboratoire National de Santé Publique (LNSP) du Burkina Faso.

Le LNSP se trouve au secteur 30 de la ville de Ouagadougou, voisinant le Centre Médical avec Antenne chirurgicale (CMA) du même secteur.

Le LNSP été créé par décret N°99-377 PRES/PM/MS du 28 octobre 1999 avec pour but la sauvegarde de la santé des populations en servant de laboratoire de référence pour les analyses biomédicales, toxicologiques, physico-chimiques et microbiologiques, les contrôles de qualité sanitaires et les expertises relatives à la biologie médicale, à l'alimentation, la nutrition, la pharmacie, l'eau, l'environnement et autres domaines en rapport avec la santé publique et la sécurité sanitaire.

Le LNSP est composé de directions administratives (la Direction Administrative et Financière DAF ; la Direction des Ressources Humaines DRH ; l'Agence Comptable AC) et de cinq (05) directions techniques :

- La Direction du Contrôle des Aliments et de la Nutrition Appliquée (DCANA) ;
- La Direction de la Toxicologie, du Contrôle de l'Environnement et de l'Hygiène Publique (DTCE/HP) ;
- La Direction de l'Assurance Qualité, de la Recherche et de la Santé Publique (DAQRSP) ;
- La Direction de la Biologie Médicale (DBM) ;
- La Direction du Contrôle des Médicaments et des Produits Non Alimentaires (DCM/PNA).

Ces différentes directions sont coiffées par la Direction Générale.

### **2.2 POPULATION D'ETUDE**

Notre étude a porté sur les médicaments antipaludéens commercialisés au Burkina Faso.

- Critères d'inclusion : ont été inclus dans l'étude tous les antipaludéens réceptionnés à la DCM/PNA.
- Critères d'exclusion : n'ont pas été inclus les autres classes thérapeutiques.

### **2.3 TYPE ET PERIODE D'ETUDE**

Il s'est agi d'une étude prospective qui s'est déroulée sur une période de douze (12) mois allant de Janvier 2007 à Décembre 2007.

### **2.4 METHODE D'ETUDE**

Les paramètres de contrôle utilisés sont ceux définis dans les monographies générales et spécifiques des pharmacopées (Pharmacopée Américaine (USP), Pharmacopée Britannique (BP), Pharmacopée Internationale (Ph. Int), Pharmacopée Européenne (Ph. Eur)) et les méthodes du fabricant (dossier AMM).

#### **2.4.1 Équipements utilisés**

Pour les essais physico-chimiques, nous avons utilisé :

- Un spectrophotomètre UV-visible type AGILENT 8453E;
- Un chromatographe liquide haute performance (H.P.L.C.) type AGILENT 1100 SERIE;
- Un pH-mètre type SARTORIUS PROFESSIONAL METER.

Pour les essais pharmacotechniques, nous avons effectué :

- Le poids moyen au moyen des balances de précisions type OHAUS ANALYTICALS PLUS AP 250D ;
- Le temps de délitage avec un DELITEST type ZT 30.2 ERWEKA ;
- La dureté avec un DUROMETRE type TBH 30 ERWEKA ;
- La friabilité avec le FRIABILIMETRE type TDR ERWEKA ;
- La dissolution avec les DISSOLUTESTS types ERWEKA DT 800 et COPLEY DIS 8000;

Pour les analyses microbiologiques, nous avons utilisé :

- Un compteur de colonie type STUART SCS;
- Un bain marie type MEMMERT WB 14;
- Un autoclave type AVX 130 E ;
- Une hotte à flux laminaire type AIRCYT 120;
- Un bec bunsen ;
- Une pompe à vide type VACUM BRAN model RZ5 ;
- Deux incubateurs type MEMMERT BE 600 ;
- Deux microscopes type LEICA GALEN III.

2.4.1.1 La spectrophotométrie UV visible [13 ; 21 ; 46 ; 62]

Le principe de la spectrophotométrie d'absorption dans l'UV visible repose sur la proportionnalité entre la concentration en molécules absorbantes d'une solution et sa densité optique (DO) selon la loi dite de Beer Lambert :

$$DO=A=ELC$$

Avec A = absorbance, E = E1% = coefficient de proportionnalité, L = longueur du trajet optique et C = concentration.

Au cours d'un dosage en spectrophotométrie UV visible, deux cas peuvent se présenter :

- ✓ Il existe une substance de référence correspondant à l'échantillon à analyser. Dans ce cas une solution d'environ 10 µg/ml de la référence est réalisée dans le milieu indiqué par la monographie. Son absorbance (Abs) est mesurée contre le blanc solvant. L'échantillon est également mis en solution après une pesée précise pour avoir une concentration théorique de 10 µg/ml et son absorbance (Abs Ech) mesurée.

Le rapport des absorbances permet de déterminer la concentration de l'échantillon ; en effet :

$$\text{Teneur(\%)} = (\text{AbsEch} \times \text{PeStd} \times \text{PM} \times \text{titreStd} \times 100) / (\text{AbsStd} \times \text{PeEch} \times \text{dosage})$$

- ✓ Il n'existe pas de substance de référence mais il existe une substance de coefficient (E1%, 1 cm) connu. La détermination de la DO d'une solution de l'échantillon permet d'en tirer la concentration :

$$\text{Teneur(\%)} = (10 \times \text{AbsEch} \times \text{Vi} \times \text{fd} \times \text{PM} \times 100) / (\text{E1\%} \times \text{PeEch} \times \text{dosage})$$

Abs = Absorbance; Ech = Echantillon; Std = Standard; Pe = Prise d'essai;

PM = Poids Moyen ; fd = facteur de dilution ; Vi = Volume initial.

L'identification se fait par comparaison de spectres UV visible de la substance à analyser et de la substance de référence. Pour une concentration de substance donnée (en général compatible avec la loi de Beer Lambert) le spectre DO = f (λ) est obtenu dans différents milieux (aqueux, acide, basique méthanolique et éthanolique). Les spectres des échantillons sont comparés à ceux des substances de référence connues. La superposition des spectres ou de chromatogrammes confirme l'identité

de deux substances. Une bande UV visible est caractérisée par sa position dans la région du spectre, par sa longueur d'onde, par sa fréquence mais aussi par son intensité. Cette dernière est caractérisée par un coefficient d'extinction  $E=A/LC$ .

En fonction de l'expression de C, on a une terminologie claire de E.

-si C en mole/l alors E= coefficient d'extinction molaire

-si C en g/l alors E= coefficient d'extinction spécifique

-si C en g/100ml alors E =E 1% 1cm.

#### 2.4.1.2 La chromatographie liquide haute performance [2 ; 44 ; 46]

C'est une chromatographie dont le principe repose sur l'utilisation d'une phase mobile qui assure le transport des molécules en solution vers une phase stationnaire constituée d'une colonne. Après injection d'un certain volume de substance à étudier, il y aura passage dans un détecteur UV pour lecture et production de chromatogrammes.

La HPLC est donc une technique de séparation chromatographique couplée à une technique de dosage par spectrophotométrie UV visible basé sur application de la loi de Beer Lambert qui est la détermination de l'absorbance A en utilisant :

$$A = -\log T = \log(I_0/I) = \Sigma LC$$

Pour assurer la stabilité de la colonne, la phase stationnaire est fortement liée chimiquement au support (en général au moyen d'une liaison ester ou éther). Les particules sont entassées dans des colonnes étroites (en général de 2 à 4 mm de diamètre intérieur).

La longueur des colonnes est généralement de 20 à 30 cm et les dosages s'effectuent habituellement avec un débit de 1 à 3 ml/min sous pression pouvant atteindre 28000 KPa (280 atm).

Il existe depuis peu des billes de silice d'un diamètre uniforme d'environ 5  $\mu\text{m}$  avec lesquelles on remplit les colonnes. Elles sont poreuses et leur aire spécifique peut atteindre 300  $\text{m}^2/\text{g}$ . Elles permettent donc des séparations plus efficaces que les lits constitués de billes de 30 à 50  $\mu\text{m}$ .

Les détecteurs sont basés sur la spectrophotométrie UV ou sur la mesure d'indice de réfraction ou de fluorescence.

Dans le domaine pharmaceutique, la spectrophotométrie UV convient le mieux en raison de sa sensibilité et sa stabilité.

Le réfractomètre quant à lui est sensible à toute différence d'indice de réfraction entre la phase mobile pure et celle qui contient une substance éluée. Elle est d'une applicabilité plus générale que la spectrophotométrie d'absorption UV, mais elle manque de sensibilité.

Dans certaines applications, on fait appel à la technique dite de l'analyse par gradient de pouvoir éluant qui consiste à faire varier continuellement et à une vitesse pré déterminée pendant le processus chromatographique, la composition du système solvant constituant la phase mobile, ce qui permet de traiter sur un seul chromatogramme des mélanges complexes de substances présentant un coefficient de partage K très différent.

$$K = \frac{\text{quantité de soluté dans la phase stationnaire}}{\text{quantité de soluté dans la phase mobile}}$$

La technique de la HPLC permet d'atteindre une grande précision. Elle est donc parfaitement adaptée aux déterminations quantitatives. Elle est d'exécution rapide et est utilisée pour effectuer un grand nombre de séparations avec une grande efficacité. La volatilité et la thermostabilité ne posant aucun problème, elles constituent encore un avantage potentiel d'où l'importance de la HPLC dans les essais d'identification, de dosage et de recherche d'impureté.

## **2.4.2 Méthodes générales**

### **2.4.2.1 Etiquetage et caractères organoleptiques**

#### **2.4.2.1.1 Etiquetage** [44 ; 46]

Toutes les préparations pharmaceutiques doivent être conformes aux normes d'étiquetage spécifiées par les BPF.

Il faut vérifier que les indications suivantes figurent sur l'étiquette du récipient :

- ✓ Nom du médicament ;
- ✓ La DCI ;
- ✓ Dosage en PA ;
- ✓ Forme pharmaceutique ;
- ✓ N° lot attribué par le fabricant ;
- ✓ Date de péremption et date de fabrication ;

- ✓ Les conditions de conservation ;
- ✓ Nom et adresse du fabricant ou de la personne responsable de la mise sur le marché.

#### 2.4.2.1.2 Caractères organoleptiques [44 ; 45]

L'étude des caractères organoleptiques consiste à vérifier la couleur, la consistance, l'aspect et l'uniformité de chaque échantillon.

#### 2.4.2.2 Les essais pharmacotechniques

##### 2.4.2.2.1 Poids moyen et uniformité de masse [44 ; 45]

Le poids moyen permet d'avoir une idée du pourcentage de principe actif contenu dans la forme solide et de s'orienter vers la détermination de l'uniformité des unités de prise.

Pour obtenir le poids moyen on pèse individuellement 20 échantillons (comprimés ou préparations unidoses présentées en récipients individuels, le contenu de 20 unités) prélevés au hasard et on détermine la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

Pour les gélules, cette détermination est effectuée en 2 temps : poids moyen et détermination de la masse sur les gélules pleines et pesée des gélules vides dont le poids moyen est retranché à celui des gélules pleines.

Le tableau ci-après donne l'écart d'uniformité de masse des comprimés et gélules.

Formes	Masses moyennes	Ecartes limites en pourcentage
Comprimés non enrobés	80 mg ou moins	10
	Plus de 80 mg et moins de 250 mg	7,5
	250 mg ou plus	5
Capsules	Moins de 300 mg	10
	300 mg ou plus	7,5

2.4.2.2.2 Détermination du temps de désagrégation [44 ; 46 ; 47]

Principe : le test de désagrégation consiste à soumettre les comprimés ou les gélules à un mouvement vertical, alternatif et régulier dans un liquide d'épreuve et selon un temps prescrit. Il permet donc de mesurer le temps mis par la forme solide pharmaceutique à se désagréger lorsqu'elle est placée dans les conditions expérimentales spécifiques.

Le tableau suivant nous donne les limites de temps nécessaires à cet essai en fonction des différentes formes pharmaceutiques concernées.

<b>Formes pharmaceutiques</b>	<b>Temps en minute</b>
Comprimés enrobés	≤ 60 ou selon spécification de la monographie
Comprimés non enrobés	≤ 15 ou selon spécification de la monographie
Comprimés pelliculés	≤ 30 ou selon spécification de la monographie
Gélules	≤ 30 ou selon spécification de la monographie
Comprimés gastro-résistants	≤ 60 ou selon spécification de la monographie

Mode opératoire : dans chacun des 6 tubes de l'appareil, introduire un comprimé ou une capsule, puis un disque s'il est prescrit. Placer l'assemblage dans le vase cylindrique contenant le milieu liquide indiqué. Faire fonctionner l'appareil pendant le temps prescrit. Ce temps écoulé, retirer l'assemblage et examiner l'état des comprimés ou des capsules. Le résultat de l'essai est satisfaisant si tous les échantillons sont désagrégés.

La désagrégation est considérée comme atteinte lorsque :

- ✓ Il n'y a plus de résidu sur la grille ;
- ✓ S'il subsiste un résidu, ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné ;
- ✓ Sur la grille, il ne subsiste que des fragments d'enrobage (comprimés) ou des fragments d'enveloppe qui peuvent éventuellement adhérer à la face inférieure du disque (capsules).

#### 2.4.2.2.3 Test de dissolution [44 ; 47]

Principe : l'essai de dissolution est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes solides telles que les comprimés et gélules grâce à un appareil à palettes ou à paniers sur système rotatif ou à flux continu. Il a pour but l'évaluation de la biodisponibilité du médicament.

Pour chaque préparation soumise à l'essai, les informations ci-dessous sont données dans les monographies :

- L'appareil à utiliser : palettes ou paniers ;
- La composition, le volume et la température du milieu de dissolution ;
- La vitesse de rotation des palettes ou des paniers ;
- L'intervalle de temps, la méthode et le volume d'échantillonnage de la solution à examiner ;
- La méthode de lecture (UV, HPLC, etc.) ;
- Le pourcentage de principe actif qui doit se dissoudre dans l'intervalle de temps prescrit.

Mode opératoire : introduire dans le récipient le volume indiqué de milieu de dissolution prescrit. Assembler l'appareil (à palette ou à panier). Chauffer le milieu de dissolution à  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  et retirer le thermomètre.

Dans le cas de l'appareil à palette, placer une unité de prise au fond du récipient avant que la palette ne soit mise en action. Si l'échantillon a tendance à flotter, utiliser un dispositif approprié tel qu'une hélice de verre ou une hélice constituée par un fil de métal, pour servir à fixer l'échantillon en position horizontale au fond du récipient.

Dans le cas de l'appareil à panier, placer l'échantillon dans un panier sec et abaisser le panier jusqu'à la position prévue avant que le dispositif de rotation ne soit mis en action.

#### 2.4.2.2.4 Test de friabilité (pour comprimés non enrobés) [44 ; 45]

Principe : il est destiné à déterminer, dans des conditions définies, le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition.

On utilise pour ce faire un appareil à tambour rotatif de diamètre intérieur de 283 mm à 291 mm et d'une hauteur de 36 mm à 40 mm constitué d'un polymère synthétique

transparent à surfaces intérieures polies ne produisant pas d'électricité statique et dont l'une des surfaces est amovible.

A chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure, selon une trajectoire curviligne de rayon intérieur compris entre 75,5 mm et 85,5 mm. Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement dont la vitesse de rotation est de  $25 \pm 1$  tr/min. Par conséquent, à chaque rotation, les comprimés roulent ou glissent et tombent sur la paroi ou les uns sur les autres.

Mode opératoire : dans le cas des comprimés de masse unitaire  $\leq 0,65$  g, prélever un échantillon de 20 comprimés ; dans le cas des comprimés de masse supérieure à 0,65 g, prélever 10 comprimés.

Placez les comprimés sur un tamis n°1000 et éliminer les poussières libres au moyen d'air comprimé ou d'une brosse douce. Pesez précisément les comprimés et placez les dans le tambour. Procédez à 100 rotations puis sortez les du tambour. Éliminer les poussières libres comme indiqué précédemment. Si aucun des comprimés n'est fêlé, fissuré ou cassé, pesez les au milligramme près.

Interprétation : en règle générale, l'essai de friabilité est effectué sans répétition. Toutefois, si les résultats sont ambigus ou si la perte de masse est supérieure à 1%, répétez l'essai à deux reprises et calculez la moyenne des 3 résultats. La perte de masse maximum considérée comme acceptable est de 1% de la masse des comprimés soumis à l'essai.

#### **2.4.2.3 Qualité microbienne [44]**

Trois types d'essais microbiologiques ont été effectués : l'essai de stérilité pour les préparations stériles, le dénombrement des germes aérobies viables totaux et la recherche de germes spécifiques.

##### **2.4.2.3.1 Essai de stérilité [44]**

L'essai de stérilité consiste à révéler toute contamination par des microorganismes vivants des médicaments obligatoirement stériles. L'épreuve de stérilité s'effectue en conditions aseptiques sous une hotte à flux laminaire afin d'éviter toute contamination accidentelle durant l'essai ce qui donnerait des lectures faussement positives.

Mode opératoire (filtration sur membrane) : on utilise des membranes d'une porosité nominale inférieure ou égale à 0,45 µm, dont l'efficacité de rétention des microorganismes a été établie.

Introduire dans l'appareil muni d'une membrane en nitrate de cellulose de 50 mm une petite quantité d'un diluant stérile approprié (une solution neutre de peptone de viande ou de caséine à 1 g/l, de pH 7,1 ± 0,2) puis filtrer.

Transvaser dans un ou plusieurs appareils ainsi préparés le contenu total du ou des récipients à examiner, après l'avoir si nécessaire complété à 100 ml environ avec le diluant stérile choisi. Filtrer immédiatement.

Si le produit possède des propriétés antimicrobiennes, rincer la membrane au moins 3 fois, en filtrant à chaque fois le même volume de diluant stérile que celui utilisé pour le test de validation. Transférer la membrane entière dans le milieu de culture, ou découper la en deux parties égales, dans des conditions aseptiques, et placer chaque moitié dans un milieu différent (bouillon de thioglycolate pour rechercher les germes anaérobies et bactéries et bouillon de tryptocase soja pour les germes aérobies, les levures et moisissures). Utiliser chaque fois le même volume de milieu que celui employé pour le test de validation. Le milieu peut aussi être introduit dans l'appareil, directement sur la membrane. Sauf indication contraire, incuber pendant 14 jours au moins à 30 – 35°C pour l'essai principalement destiné à la recherche des bactéries et à 20 – 25°C pour l'essai principalement destiné à la recherche des levures et moisissures.

#### 2.4.2.3.2 Dénombrement des germes aérobies viables totaux [44]

Il consiste àensemencer une gélose adéquate avec une quantité prédéfinie de l'échantillon. Cet ensemencement peut être fait en surface sur une gélose préalablement coulée ou en profondeur en introduisant en premier l'échantillon sur lequel sera coulée par la suite la gélose en surfusion à 45 +/- 2°C.

Mode opératoire :

##### Ensemencement en surface

Préparer, stériliser et couler en boîte de pétri de 90 mm de diamètre 15-20 ml de milieu gélosé B adapté à la culture des bactéries et le milieu C adapté à la culture des moisissures et levures. Laisser les boîtes entrouvertes sous la hotte à flux laminaire afin que la gélose se solidifie.

Etaler à la surface du milieu, un volume mesuré d'au moins 0,1 ml de l'échantillon préparé et laisser sécher sous la hotte couvercle entrouvert.

Préparer au moins 2 boîtes de pétri par milieu et par dilution.

Incuber les boîtes contenant le milieu B à 30 - 35°C et celles contenant le milieu C à 20 - 25°C pendant 5 jours.

#### Ensemencement en profondeur

Introduire dans chaque boîte de pétri de 90mm de diamètre un volume mesuré de 1ml d'échantillon préparé. Couler par dessus 15 à 20 ml de milieu B ou de milieu C stérilisés et maintenus au bain marie à une température ne dépassant pas 45°C.

Préparer au moins 2 boîtes de pétri par milieu et par dilution.

Incuber les boîtes de milieu B à 30 - 35°C et les boîtes de milieu C à 20 - 25°C pendant 5 jours.

#### 2.4.2.3.3 Recherche de germe spécifique (*Escherichia coli*) [44]

L'éventuelle contamination de l'échantillon par *Escherichia coli* est mise en évidence par l'utilisation successive de trois milieux de culture permettant la revivification, la sélection et l'isolement de la bactérie.

Ces milieux sont entre autre :

- ✓ Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja (milieu A) ;
- ✓ Milieu liquide de Mac Conkey (milieu G) ;
- ✓ Milieu gélosé de Mac Conkey (milieu H).

#### Mode opératoire

Ensemencer 100 ml de milieu liquide A avec 10 ml de la solution mère ou avec la quantité correspondant à 1 g ou 1 ml de produit. Homogénéiser et incuber à 35-37°C pendant 18 à 48 heures. Agiter le récipient et prélever 1ml du contenu et ensemer 100 ml de milieu liquide G. Incuber à 43-45°C pendant 18 à 24 heures ; Agiter le récipient et prélever à l'aide d'une pipette pasteur ou d'une anse stérile une quantité appropriée pour ensemer le milieu gélosé H préalablement coulé dans des boîtes de pétri de 90 mm de diamètre. Incuber à 35-37°C pendant 24 à 72 heures.

La croissance des colonies rouges non mucoïdes, des bactéries gram négatif en bâtonnets indique la présence possible d' *Escherichia coli*.

N.B. : En cours d'analyse, vérifier et noter la présence ou l'absence de trouble dans les milieux liquides. Les milieux, les réactifs, le matériel et la verrerie utilisés doivent être stériles.

#### **2.4.2.4 Essais physico - chimiques**

Les méthodes utilisées pour identifier et doser les molécules ont été : les réactions colorées, la spectrophotométrie d'absorption dans l'UV-visible ainsi que la chromatographe liquide haute performance (HPLC).

##### **2.4.2.4.1 Dosage**

Le dosage permet de déterminer la quantité (teneur) de principe actif présent dans le médicament.

Il a été réalisé par spectrophotométrie, par titrimétrie ou par chromatographie.

##### **2.4.2.4.1.1 Dosage de la quinine (sulfate)**

Norme : 90,0% à 110,0% (*Pharmacopée Américaine (USP) ; NF XX ; 2002 ; 2675p*).

Peser exactement 200mg de PA. Dissoudre dans 20 ml d'acide acétique anhydre R (acide acétique glacial). Titrer cette solution à l'aide de l'acide perchlorique (HClO<sub>4</sub>) 0,1N en utilisant du violet cristallisé (1 à 2 gouttes) comme indicateur.

Chaque ml de HClO<sub>4</sub> 0,1N équivaut à 24,09 mg de quinine sulfate calculé par rapport à (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub> H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

##### **2.4.2.4.1.2 Dosage de la chloroquine**

Norme : 92,5 à 107,5% (*Pharmacopée Britannique (BP) ; 2001 ; vol II ; 2651p*).

Dans une fiole de 100 ml, introduire la masse d'environ un comprimé de chloroquine. Ajouter 50 ml d'acide chlorhydrique (HCl) 0,1N ; agiter puis compléter au volume avec HCl 0,1N. Filtrer et diluer de façon à obtenir une dilution de 10 µg/ml (soit 100 fois). Faire la lecture à l'UV à une longueur d'onde de 344 nm par rapport à une substance de référence ou en utilisant le E1% qui est de 371 à cette même longueur d'onde. Calculer la teneur en C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub> en utilisant :  $80C = \frac{\text{Abs Ech}}{\text{Abs Std}}$  où C=concentration de C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub> et Abs Ech ; Abs Std les absorbances respectives de l'échantillon et du standard.

#### 2.4.2.4.1.3 Dosage de l'amodiaquine

Norme : 93,0% à 107,0 % (*Pharmacopée Américaine (USP) ; NF XX ; 2002 ; 2675p*).

Mettre dans un bêcher de 250 ml une prise d'essai d'environ 300 mg d'amodiaquine. Ajouter 100 ml d'HCl 0.1 N et chauffer au bain-marie à 37°C pendant 15 mn en agitant de temps en temps.

Refroidir le mélange et le transférer dans une fiole jaugée de 200 ml et compléter au volume avec du HCl 0.1 N puis mélanger.

Prélever 10 ml du liquide limpide et le mettre dans une ampoule à décanter de 125ml. Ajouter 10 ml de HCl 0.1 N et laver avec 20 ml de chloroforme.

Jeter les solutions de lavage. Ajouter 4,5 ml de NaOH 1 N et extraire avec 4 fois 25ml de chloroforme. Réunir toutes les solutions d'extraction (à base de chloroforme). De cette solution, extraire le PA avec 3 fois 50 ml de HCl 0,1 N.

Réunir les phases acides (HCl) dans une fiole de 200 ml et compléter au volume avec HCl 0,1 N.

Faire le témoin avec une prise d'essai de 300 mg dans les mêmes conditions.

Lire l'absorbance à 342 nm en utilisant la solution de HCl 0,1 N comme blanc.

Calculer la quantité en mg de  $C_{20}H_{22}ClN_3O$  dans la quantité d'amodiaquine en utilisant  $(355,87/428,79)$   $(21,68C)$   $(Au/As)$  où :

355,87 et 428,79= masse d'amodiaquine base et masse d'amodiaquine hydrochloride anhydre ;

C= concentration en  $\mu\text{g/ml}$  calculée sur la base de l'anhydre de la substance de référence de l'amodiaquine hydrochloride.

Au et As = absorbance de l'échantillon et du témoin.

#### 2.4.2.4.1.4 Dosage de l'artésunate

Norme : 90, 0% à 110, 0% (*Pharmacopée Internationale 3<sup>ème</sup> éd ; vol 5*).

On utilise la HPLC munie d'une colonne en acier 12,5 cm x 3 mm contenant la phase stationnaire A (5  $\mu\text{m}$ ). La phase mobile est constituée d'un mélange à volume équivalent d'acétonitrile et de solution tampon pH 3,0 (dissoudre 1,36 g de dihydrogène phosphate de potassium dans 1000 ml d'eau et ajuster le pH à 3,0 avec de l'acide phosphorique (~1440 g/l)).

Préparer les solutions suivantes dans de l'acétonitrile.

Pour la solution (a) : peser et pulvériser 20 comprimés, dissoudre une quantité de poudre équivalente à environ 4,0 mg d'artésunate, convenablement pesée, dans 2ml d'acétone et filtrer. Evaporer le filtrat à sec et dissoudre le résidu dans 1,0 ml.

Pour la solution (b) : utiliser 4,0 mg d'artésunate par ml, et pour (c) diluer la solution (a) afin d'obtenir une concentration équivalente à 0,04 mg d'artésunate par ml.

Opérer à débit de 0,6 ml/min. Maintenir la température de la colonne à 30 °C et utiliser une longueur d'onde de 316 nm.

Injecter alternativement 20 µl de chaque solution (a) et (b).

Mesurer les aires des pics obtenus dans les chromatogrammes des solutions (a) et (b), et calculer le pourcentage de C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>Na.

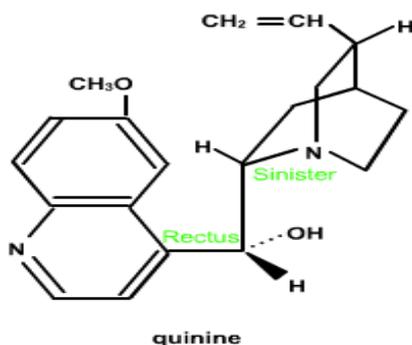
#### 2.4.2.4.2 Identification [44 ; 45]

L'identification permet de connaître l'identité réelle du principe actif présent dans le médicament. Il a été réalisé par réactions colorées, par spectrophotométrie ou par chromatographie liquide haute performance.

##### 2.4.2.4.2.1 Quinine (sulfate) (USP ; NF XX ; 2002 ; 2675p)

Formule brute: (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 2H<sub>2</sub>O

Formule développée :



#### Identification

A- Dissolvez 0,1 g de sulfate de quinine dans 3 ml d'acide sulfurique dilué et complétez le volume à 100 ml avec de l'eau. Lors de l'examen en lumière ultraviolette à 366 nm, il apparaît une intense fluorescence bleue qui disparaît presque complètement par addition de 1 ml d'acide chlorhydrique.

B- Prendre environ 1 ml de solution de quinine. L'introduire dans une fiole jaugée de 100 ml. Ajouter 50 ml de HCl 0,1N. Agiter pendant 15 mn, puis compléter au volume avec HCl 0,1N. Prélever 1 ml de la solution obtenue, l'introduire dans une fiole jaugée de 50 ml, le diluer avec 50 ml d'une solution de HCl 0,1N agiter. Lire l'absorbance à une longueur d'onde de 250 nm contre une solution de référence.

C- Dissoudre une quantité de substance à examiner (quinine sulfate) dans environ 5 ml d'eau. Y ajouter 1ml de HCl 2M et 1 ml de chlorure de baryum ( $BaCl_2$ ). Il se forme alors un précipité blanc cailleboté qui est insoluble dans l'ammoniaque ( $NH_3OH$ ).

*2.4.2.4.2 Quinine dichlorhydrate et quinine résorcine (SADEK P., The HPLC solvent guide 2<sup>nd</sup> ed, 643p)*

Conditions chromatographiques : longueur d'onde de détection 226 nm ; colonne : C18 ; débit d'injection : 1ml/mn ; volume d'injection : 20  $\mu$ l.

Phase mobile : 22/78 acétonitrile/eau (0,4%masse/volume d'acétate d'ammonium ajusté au pH 3,3 avec l'acide acétique).

Procéder comme suit : préparer 780 ml de tampon acétate pH 3,3 en dissolvant 3,12g d'acétate d'ammonium dans environ 700 ml d'eau puis ajuster le pH à 3,3 à l'aide de l'acide acétique. Ensuite ajouter 220 ml d'acétonitrile et y rajouter de l'eau si nécessaire pour avoir 1000 ml de phase mobile. Agiter, dégazer et filtrer.

Préparation du standard : transférer 50 mg de poudre de quinine dans une fiole de 50ml, ajouter 25 ml d'eau distillée, agiter pendant 30 mn et compléter jusqu'au trait de jauge avec de l'eau. Filtrer.

Prélever 5 ml de la solution obtenue dans une fiole de 50 ml et compléter au volume avec l'eau.

Préparation de l'échantillon : prélever l'équivalent de 1ml d'échantillon de quinine dans une fiole jaugée de 100 ml, ajouter 25 ml d'eau, agiter pendant 30 mn et compléter jusqu'au trait de jauge avec l'eau. Filtrer.

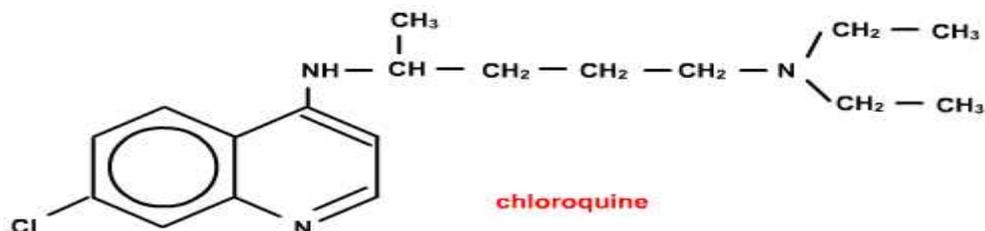
Prélever 5 ml de la solution obtenue dans une fiole de 50 ml et compléter au volume avec l'eau. Injecter alternativement 20  $\mu$ l de chaque solution standard et échantillon suivant les conditions chromatographiques prédéfinies.

Mesurer les aires des pics obtenus dans les chromatogrammes de la solution standard et de l'échantillon, puis calculer le pourcentage de  $C_{20}H_{24}N_2O_2$ .

2.4.2.4.2.3 Chloroquine (phosphate) (BP ; 2001 ; vol II ; 2651p)

Formule brute :  $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$

Formule développée :



Identification

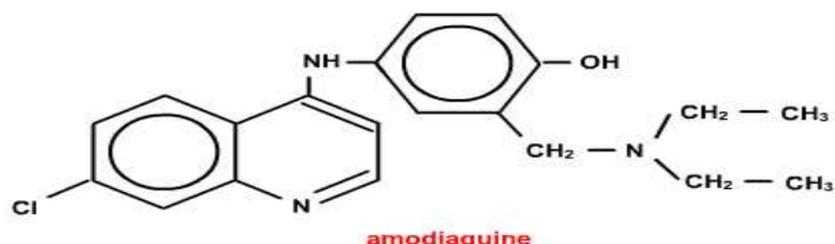
A- Faire le spectre UV-visible de la solution à étudier et mesurer l'absorbance en s'assurant de la superposition des spectres de l'échantillon et du standard préparés dans les mêmes conditions. Les solutions doivent être diluées dans une solution de HCl 0,1N de sorte à avoir une concentration de 10 µg/ml et un rapport d'absorbance d'échantillon et de standard Abs Ech /Abs Std compris entre 1,00 et 1,15.

B- Dissoudre une quantité de substance à examiner dans environ 25 ml d'eau et filtrer dans une ampoule à décanter. Ajouter 2,5 ml d'une solution de soude (NaOH) 5N. Extraire avec 3 fois 10 ml d'éther. Neutraliser la phase aqueuse avec de l'acide nitrique (HNO<sub>3</sub>) 69%. Prélever 5 ml de cette phase aqueuse neutralisée et y ajouter du nitrate d'argent (AgNO<sub>3</sub>) 0,1N. Il se forme alors un précipité jaune qui persiste à l'ébullition mais qui se dissout par addition de l'ammoniaque (NH<sub>3</sub>OH).

2.4.2.4.2.4 Amodiaquine (Hydrochloride) (USP ; NF XX ; 2002 ; 2675p)

Formule brute :  $C_{20}H_{22}ClN_3O \cdot HCl$

Formule développée :



Identification

A- Ajouter 0,10 g de chlorhydrate d'amodiaquine dans 2 ml d'acide nitrique (~1000g/l), on obtient une solution rouge.

Mettre dans un bêcher de 250 ml une prise d'essai d'environ 300 mg d'amodiaquine. Ajouter 100 ml d'HCl 0.1 N et chauffer au bain marie pendant 15 mn en agitant de temps en temps.

Refroidir le mélange et le transférer dans une fiole jaugée de 200 ml et compléter au volume avec du HCl 0.1 N puis mélanger.

Prélever 10 ml du liquide limpide et le mettre dans une ampoule à décanter de 125ml. Ajouter 10 ml de HCl 0.1 N et laver avec 20 ml de chloroforme.

Jeter les solutions de lavage. Ajouter 4,5 ml de NaOH 1 N et extraire avec 4 fois 25ml de chloroforme. Réunir toutes les solutions d'extraction (à base de chloroforme). De cette solution, extraire le PA avec 3 fois 50 ml de HCl 0,1 N.

Réunir les phases acides (HCl) dans une fiole de 200 ml et compléter au volume avec HCl 0,1 N.

Faire le témoin d'une prise d'essai de 300 mg dans les mêmes conditions.

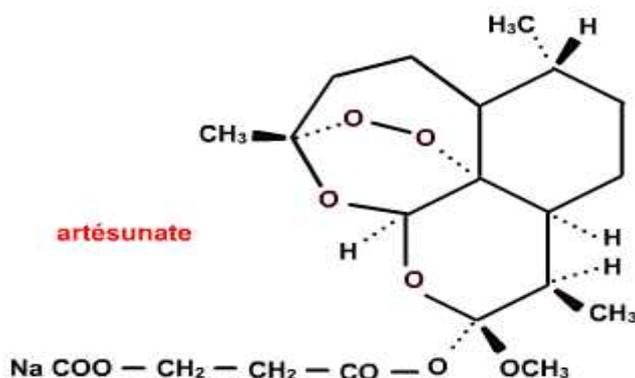
Lire l'absorbance à 342 nm en utilisant la solution de HCl 0,1 N comme blanc.

B- Dissoudre une quantité de substance à examiner dans environ 2 ml d'eau. Acidifier le milieu avec de l'acide nitrique (HNO<sub>3</sub>) 2M. Ajouter 0,4 ml de solution de nitrate d'argent (AgNO<sub>3</sub>). Agiter et laisser reposer. Il se forme alors un précipité blanc cailleboté. Centrifuger le tout et laver le précipité avec 3 fois 1ml d'eau. Puis ajouter 2ml d'eau et 1,5 ml d'ammoniaque (NH<sub>3</sub>OH) 10M. Le précipité se dissout facilement à l'exception de gros agrégats qui se dissolvent lentement.

#### 2.4.2.4.2.5 Artésunate (*Pharmacopée Internationale 3<sup>ème</sup> éd ; vol 5*)

Formule brute : C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>Na

Formule développée :



Identification :

A- A une quantité de poudre équivalent à 0.1 g d'artésunate, ajouter 40 ml d'alcool absolu, agiter et filtrer ; ajouter 0.5 ml de chlorure d'hydroxylamine à la moitié du filtrat et 0.25 ml de soude (~80 g/l). Porter le mélange à ébullition dans un bain-marie. Laisser refroidir, ajouter 2 gouttes d'acide chlorhydrique (~70 g/l) et 2 gouttes de chlorure ferrique (~50 g/l) ; on obtient une coloration violette claire.

B- Evaporer le reste du filtrat du test « A » jusqu'à un volume d'environ 5 ml. Mettre quelques gouttes dans un récipient en porcelaine blanche. Ajouter une goutte de vanille en milieu acide sulfurique et laisser reposer 30 minutes ; une coloration rouge se produit.

2.4.2.4.3 Essais spécifiques

2.4.2.4.3.1 Volume du contenu [44 ; 45]

Prendre une éprouvette graduée et y transférer le contenu d'au moins deux flacons puis lire le volume correspondant sur le cylindre. Faire la moyenne qui ne doit pas dépasser 5% du volume indiqué sur l'étiquette.

2.4.2.4.3.2 pH [44 ; 45 ; 58]

C'est une valeur qui représente conventionnellement la concentration en ions hydrogène d'une solution aqueuse. En d'autres termes c'est le décimal négatif de l'activité des ions hydrogène en solution. Sa détermination a été faite à l'aide d'un pH-mètre.

Mode opératoire :

- ✓ Mettre en marche le pH-mètre ;
- ✓ Verser environ 50 ml de solution tampon pH 4,0 dans un bûcher ;
- ✓ Introduire l'électrode dans la solution tampon ;
- ✓ Appuyer une fois sur la touche « standardize » puis deux fois sur la touche « enter » ;
- ✓ Attendre à ce que le pH indiqué sur le moniteur se stabilise à l'apparition du sigle « S », et une fois que le point d'exclamation « ! » disparaît, lire la valeur du pH affichée qui doit être égale à 4,0 ;
- ✓ Retirer l'électrode de la solution tampon ;

- ✓ La rincer à l'eau distillée et la sécher à l'aide d'un kleenex propre et sec ;
- ✓ Répéter l'opération avec les deux autres solutions de pH 7,0 et 10,0.

Le pH-mètre étant alors calibré, procéder maintenant aux mesures des différents pH des solutions à tester.

#### *2.4.2.4.3.3 Limpidité de la solution [44 ; 45]*

Cet essai consiste à comparer la solution à examiner, préparée comme indiqué dans la monographie, avec la solution témoin spécifiée dans cette monographie.

Dans des tubes à essai à fond plat comparables de 15 à 25 mm de diamètre intérieur en verre neutre sans couleur et transparent, placez assez de solution à examiner et la substance de référence appropriée fraîchement préparée de façon que les tubes à essai, soient remplis d'une profondeur de 40 mm.

Cinq minutes après la préparation de la suspension de référence, comparez les contenus des tubes à essai contre un fond noir en observant dans une lumière du jour diffuse dans l'axe vertical des tubes.

### **2.5 NORME DE CONFORMITE [21 ; 44 ; 62]**

Lorsque toutes les déterminations décrites dans les monographies sont conformes aux normes, on peut considérer les lots comme acceptés.

La marge de tolérance a été celle des monographies utilisées.

### **2.6 TRAITEMENTS DES RESULTATS**

Les résultats des essais effectués ont été consignés sur les fiches d'enquête et traités avec :

- Le logiciel Epi-Info version 3.3.2 pour les analyses statistiques;
- Le tableur Excel pour les graphiques ;
- Microsoft Word pour la saisie.

# RESULTATS

### 3. RESULTATS

#### 3.1. REPARTITION DES ECHANTILLONS

La répartition des échantillons a été faite selon plusieurs critères :

- La dénomination ;
- La présentation commerciale ;
- La forme galénique ;
- Le pays d'origine du fabricant ;
- Le continent du fabricant ;
- Le type de contrôle ;
- Le demandeur du contrôle.

##### 3.1.1 Répartition des échantillons suivant la dénomination

Tableau I : Répartition des échantillons suivant la dénomination

DENOMINATION	NOMBRE	%
Amodiaquine	42	45,65
Amodiaquine + Artésunate	13	14,13
Artésunate	3	3,26
Chloroquine	15	16,30
Quinine	19	20,65
TOTAL	92	100,00

Les échantillons d'Amodiaquine sont les plus représentés, 42 lots sur 92, soit 45,65%.

##### 3.1.2 Répartition des échantillons selon la présentation commerciale

Tableau II : Répartition des échantillons selon la présentation commerciale.

PRESENTATION COMMERCIALE	NOMBRE	%
DCI	84	91,30
Spécialité	8	8,70
TOTAL	92	100,00

Les échantillons sous DCI sont les plus représentés, 91,30%.

### **3.1.3 Répartition des échantillons selon la forme galénique**

Tableau III : Répartition des échantillons selon la forme galénique

FORME GALENIQUE	NOMBRE	%
Comprimés	42	45,65
Injectables	16	17,39
Suspensions buvables	34	36,96
TOTAL	92	100,00

La forme comprimé est la plus représentée : 45,65%.

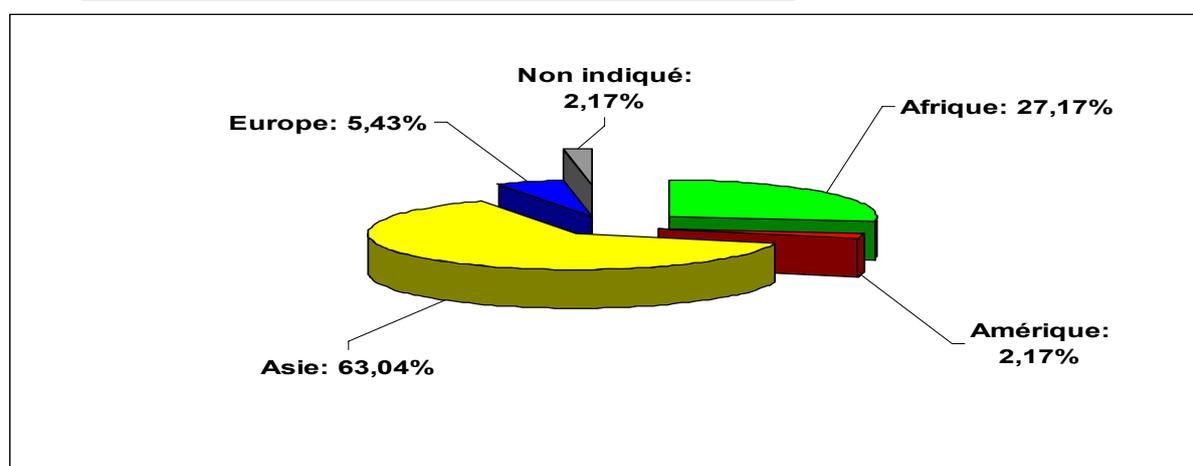
### **3.1.4 Répartition des échantillons suivant le pays d'origine du fabricant**

Tableau IV : Répartition des échantillons selon le pays d'origine

PAYS D'ORIGINE	NOMBRE	%
Belgique	1	1,09
Canada	2	2,17
Chine	5	5,43
France	4	4,35
Ghana	11	11,96
Inde	53	57,61
Non indiqué	2	2,17
Sénégal	14	15,22
TOTAL	92	100,00

57,61% des échantillons contrôlés ont été fabriqués en Inde.

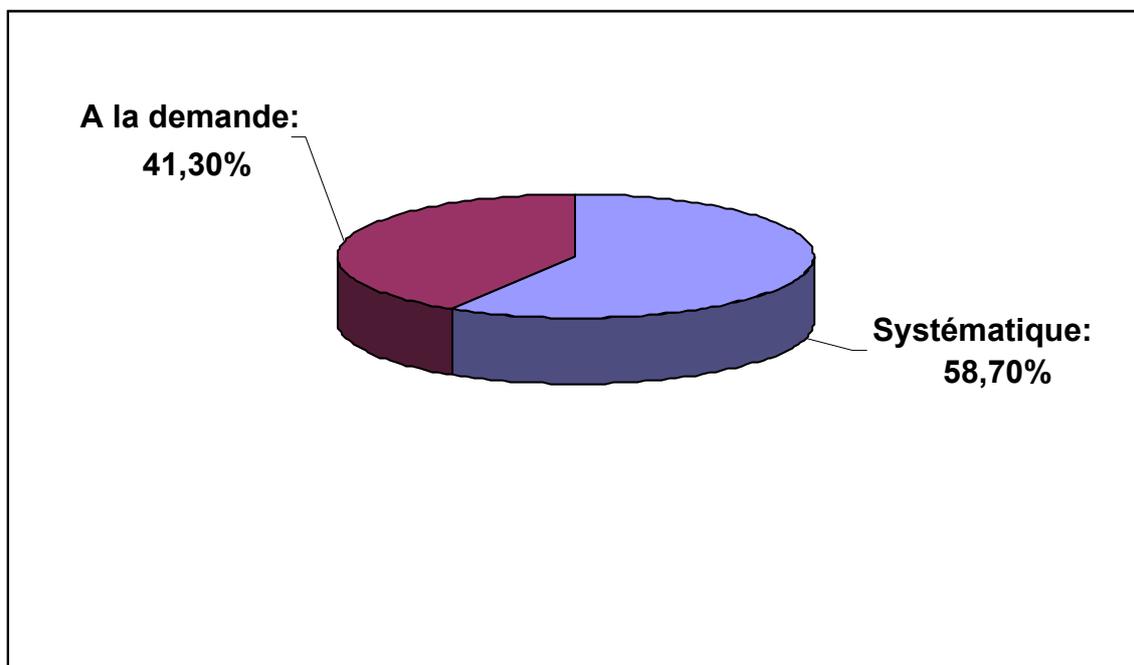
### **3.1.5 Répartition des échantillons selon le continent**



Graphique 1 : répartition des échantillons suivant le continent

L'Asie est le continent le plus représenté avec 63,04% tandis que l'Afrique l'est à 27,17%.

### **3.1.6 Répartition des échantillons suivant le type de contrôle**



Graphique 2 : répartition des échantillons selon le type de contrôle

58,70% des échantillons proviennent du contrôle à l'importation.

### **3.1.7 Répartition des échantillons suivant le demandeur**

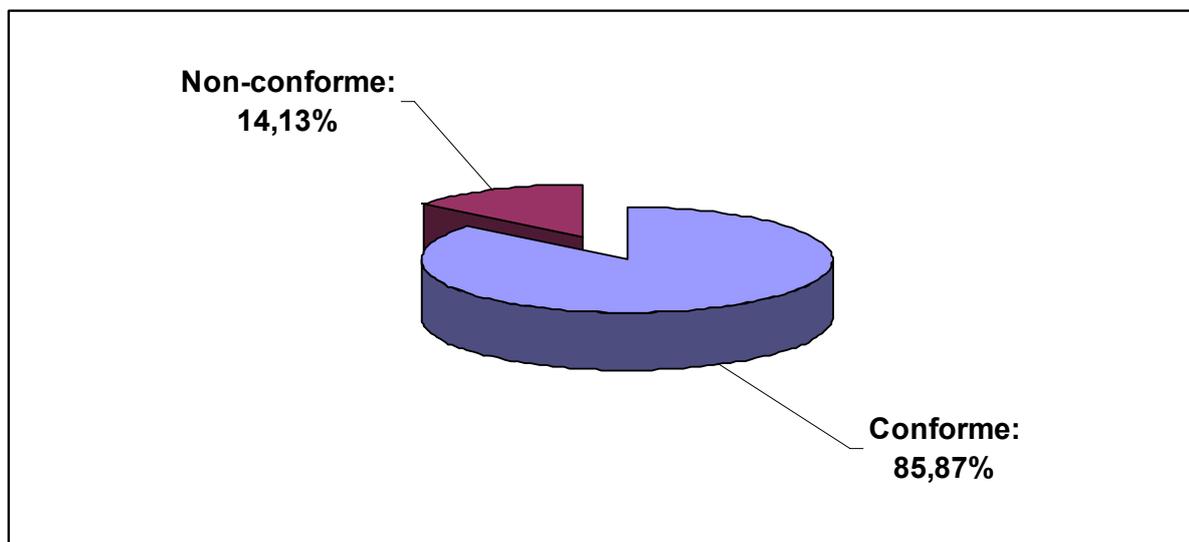
Tableau V : Répartition des échantillons suivant le demandeur

DEMANDEUR	NOMBRE	%
DGPML	15	16,30
Grossistes	77	83,70
TOTAL	92	100,00

Sur l'ensemble des échantillons, 83,70% proviennent de chez les grossistes.

### **3.2 ANALYSE DES RESULTATS**

#### **3.2.1 Répartition des échantillons selon la conformité**



Graphique 3 : pourcentage des échantillons suivant la conformité

85,87% des échantillons ont été déclarés conformes aux spécifications des pharmacopées et documents utilisés.

#### **3.2.2 Conformité selon la dénomination**

Tableau VI : Conformité selon la dénomination

DENOMINATION	CONFORME		NON-CONFORME		TOTAL
	NOMBRE	%	NOMBRE	%	NOMBRE
Amodiaquine	36	85,71	6	14,29	42
Amodiaquine + Artésunate	8	61,54	5	38,46	13
Artésunate	3	100,00	0	0,00	3
Chloroquine	13	86,67	2	13,33	15
Quinine	19	100,00	0	0,00	19
TOTAL	79	-	13	-	92

61,54% des kits d'Amodiaquine + Artésunate sont conformes.

### **3.2.3 Conformité selon la forme galénique**

Tableau VII : *Conformité selon la forme galénique*

FORME GALENIQUE	CONFORME		NON-CONFORME		TOTAL
	NOMBRE	%	NOMBRE	%	NOMBRE
Comprimés	33	78,57	9	21,43	42
Injectables	16	100,00	0	0,00	16
Suspensions buvables	30	88,24	4	11,76	34
<b>TOTAL</b>	<b>79</b>	<b>-</b>	<b>13</b>	<b>-</b>	<b>92</b>

Tous les échantillons présentés sous forme injectable ont été déclarés conformes. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que par leur mode d'administration très délicate, les injectables requièrent naturellement beaucoup plus de rigueur dans leur préparation (fabrication).

### **3.2.4 Conformité selon la présentation commerciale**

Tableau VIII : *conformité selon la présentation commerciale*

PRESENTATION COMMERCIALE	CONFORME		NON-CONFORME		TOTAL
	NOMBRE	%	NOMBRE	%	NOMBRE
DCI	71	84,52	13	15,48	84
SPECIALITE	8	100,00	0	0,00	8
<b>TOTAL</b>	<b>79</b>	<b>-</b>	<b>13</b>	<b>-</b>	<b>92</b>

Les échantillons présentés sous forme de spécialité ont tous été conformes.

### **3.2.5 Conformité selon le type de contrôle**

Tableau IX : *conformité selon le type de contrôle*

TYPE DE CONTRÔLE	CONFORME		NON-CONFORME		TOTAL
	NOMBRE	%	NOMBRE	%	NOMBRE
A l'importation	50	92,59	4	7,41	54
A la demande	29	76,32	9	23,68	38
<b>TOTAL</b>	<b>79</b>	<b>-</b>	<b>13</b>	<b>-</b>	<b>92</b>

92,59% des échantillons provenant du contrôle à l'importation sont conformes.

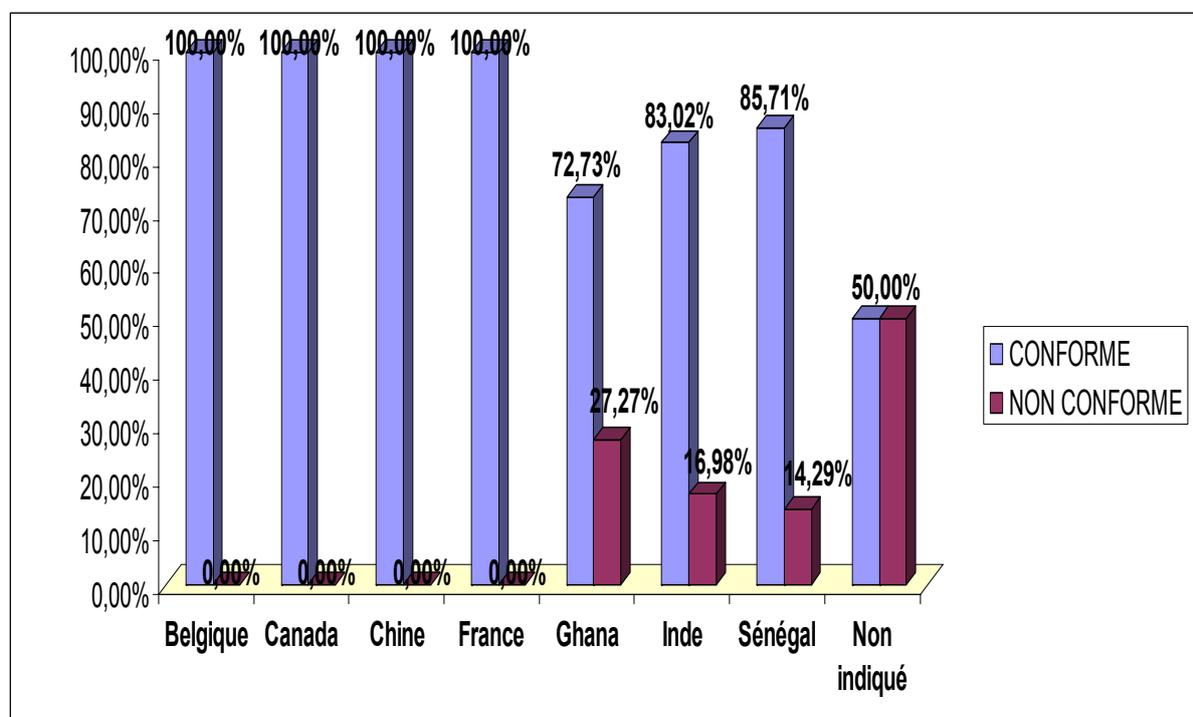
### 3.2.6 Conformité selon le demandeur

Tableau X : conformité selon le demandeur

DEMANDEUR	CONFORME		NON-CONFORME		TOTAL
	NOMBRE	%	NOMBRE	%	NOMBRE
D.G.P.M.L.	14	93,33	1	6,67	15
Grossistes	65	84,42	12	15,58	77
TOTAL	79	-	13	-	92

93,33% des échantillons venus de la DGPML sont conformes.

### 3.2.7 Conformité selon le pays d'origine

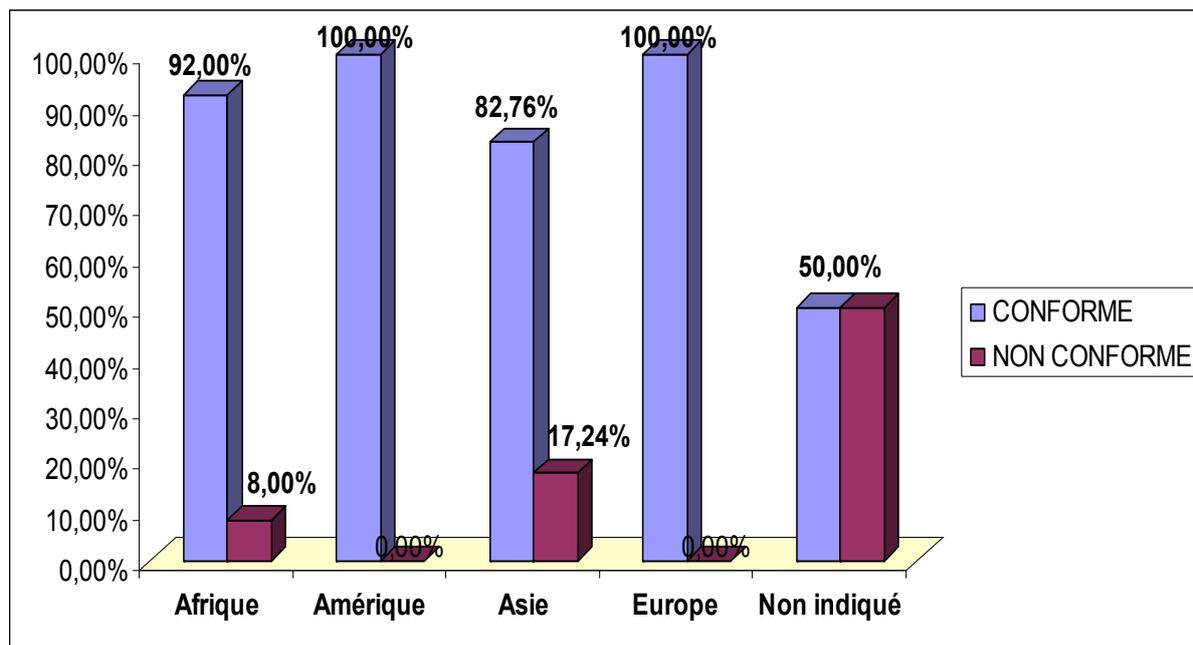


Graphique 4 : *pourcentage de conformité selon le pays d'origine.*

Sur l'ensemble des échantillons venus des pays non africains, ceux en provenance de l'Inde présentent le taux de non-conformité le plus élevé, 16,98%.

Le Sénégal, d'où vient la majorité des échantillons de pays africains (14 lots sur 25), présente le taux de conformité le plus élevé, 85,71%.

### 3.2.8 Conformité selon le continent



Graphique 5 : *pourcentage de conformité selon le continent d'origine*

Les continents africain et asiatique ont le taux de non-conformité les plus élevés : 8,00% et 17,24% respectivement.

### 3.3 TYPES DE NON-CONFORMITES RENCONTRES

Tableau XI : *type de non-conformité*

TYPES DE NON-CONFORMITES	NOMBRE	%
Sous dosage	2	15,38
% Dissolution faible	3	23,08
Etiquetage incomplet	5	38,46
Mise en suspension inadéquate	1	7,69
pH élevé	1	7,69
Absence d'uniformité de masse	1	7,69
<b>TOTAL</b>	<b>13</b>	<b>100,00</b>

La non-conformité selon l'étiquetage, représentée par l'absence d'indication de la teneur en principe actif sur le conditionnement primaire, est le type le plus observé avec un taux de 38,46%.

### **3.3.1 Types de non-conformité selon la dénomination**

Tableau XII : type de non-conformité selon la dénomination

DENOMINATION	SOUS DOSAGE	FAIBLE DISSOLUTION	ETIQUETAGE INCOMPLET	MISE EN SUSPENSION INADEQUATE	pH ELEVE	ABSENCE UNIFORMITE DE MASSE	TOTAL	
	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	%
Amodiaquine	0	1	0	1	1	1	4	30,77
Amodiaquine + Artésunate	0	2	5	0	0	0	7	53,85
Artésunate	0	0	0	0	0	0	0	0,00
Chloroquine	2	0	0	0	0	0	2	15,38
Quinine	0	0	0	0	0	0	0	0,00
<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>13</b>	<b>100,00</b>

Les différents types de non-conformité touchent tous les principes actifs sauf la quinine et l'Artésunate.

Les kits d'Amodiaquine+Artésunate sont les plus touchés, 53,85% de non-conformités.

### **3.3.2 Types de non-conformité selon la forme galénique**

Tableau XIII : Types de non-conformité selon la forme galénique

FORME GALENIQUE	SOUS DOSAGE	FAIBLE DISSOLUTION	ETIQUETAGE INCOMPLET	MISE EN SUSPENSION INADEQUATE	pH ELEVE	ABSENCE UNIFORMITE DE MASSE	TOTAL	
	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE
Comprimés	0	3	5	0	0	1	9	69,23
Injectables	0	0	0	0	0	0	0	0,00
Suspension Buvable	2	0	0	1	1	0	4	30,77
<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>13</b>	<b>100,00</b>

Neuf (09) lots sous formes comprimés ont été déclarés non-conformes. Ils représentent 69,23% du taux de non-conformité.

### **3.3.3 Types de non-conformité selon le continent d'origine du fabricant**

Tableau XIV : Types de non-conformité selon le continent d'origine du fabricant

CONTINENT D'ORIGINE	SOUS DOSAGE	FAIBLE DISSOLUTION	ETIQUETAGE INCOMPLET	MISE EN SUSPENSION INADEQUATE	pH ELEVE	ABSENCE UNIFORMITE DE MASSE	TOTAL	
	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE
Afrique	0	0	0	1	1	0	2	15,38
Amérique	0	0	0	0	0	0	0	0,00
Asie	2	2	5	0	0	0	9	69,23
Europe	0	0	0	0	0	0	0	0,00
Non indiqué	0	1	0	0	0	1	2	15,38
TOTAL	2	3	5	1	1	1	13	100,00

L'Asie présente le taux de non-conformité le plus élevé, 69,23%.

### **3.3.4 Types de non-conformité selon la présentation commerciale**

Tableau XV : Types de non-conformité selon la présentation commerciale

PRESENTATION COMMERCIALE	SOUS DOSAGE	FAIBLE DISSOLUTION	ETIQUETAGE INCOMPLET	MISE EN SUSPENSION INADEQUATE	pH ELEVE	ABSENCE UNIFORMITE DE MASSE	TOTAL	
	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	%
D.C.I.	2	3	5	1	1	1	13	100,00
Spécialité	0	0	0	0	0	0	0	0,00
TOTAL	2	3	5	1	1	1	13	100,00

Tous les 13 lots non-conformes étaient présentés sous forme DCI.

### **3.3.5 Types de non-conformité selon le type de contrôle**

Tableau XVI : Types de non-conformité selon le type de contrôle

TYPE DE CONTROLE	SOUS DOSAGE	FAIBLE DISSOLUTION	ETIQUETAGE INCOMPLET	MISE EN SUSPENSION INADEQUATE	pH ELEVE	ABSENCE UNIFORMITE DE MASSE	TOTAL	
	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	%
A l'importation	0	0	3	1	1	0	5	38,46
A la demande	2	3	2	0	0	1	8	61,54
TOTAL	2	3	5	1	1	1	13	100,00

08 des 13 lots non-conformes proviennent du contrôle fait à la demande.

### **3.3.6 Types de non-conformité selon le demandeur**

Tableau XVII : *Types de non-conformité selon le demandeur*

DEMANDEUR	SOUS DOSAGE	FAIBLE DISSOLUTION	ETIQUETAGE INCOMPLET	MISE EN SUSPENSION INADEQUATE	pH ELEVE	ABSENCE UNIFORMITE DE MASSE	TOTAL	
	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	NBRE	%
D.G.P.M.L.	0	1	0	0	0	1	2	15,38
Grossiste	2	2	5	1	1	0	11	84,62
TOTAL	2	3	5	1	1	1	13	100,00

Les échantillons provenant des grossistes présentent le taux de types de non-conformité le plus élevé, 11 échantillons sur les 13 non-conformes soit 84,62%.

# COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

## **4 COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

### **4.1 LIMITE DE L'ETUDE**

Notre étude a porté uniquement sur les échantillons d'amodiaquine, d'artésunate, de kit d'amodiaquine + artésunate, quinine et chloroquine.

N'ont pas été contrôlés les autres antipaludéens comme la combinaison Sulfadoxine/Pyriméthamine (par manque de réactif) et les autres ACT par manque d'échantillons. Aussi, le manque de Lysat Amœbocyte de Limule (LAL) ne nous a pas permis d'effectuer la recherche des endotoxines bactériennes dans les préparations injectables.

### **4.2 METHODES D'ANALYSE**

Différentes méthodes d'identification et de dosage de PA ont été utilisées au cours de notre étude : les méthodes chimiques, les méthodes physiques et les méthodes physico-chimiques.

Les méthodes chimiques : par utilisation des réactions colorées.

Les réactions colorées ont été utilisées pour l'identification des chlorures, phosphates et sulfates. Leur mise en œuvre requiert beaucoup de vigilance de la part de l'opérateur surtout lorsque les solutions se troublent. Tel fut le cas lors de la caractérisation des phosphates où, un léger excès de nitrate d'argent, a entraîné une persistance dans la coloration jaunâtre de la solution (malgré l'ajout d'un excès d'ammoniaque).

Les méthodes physiques : elles sont plus fiables que les méthodes chimiques. Elles sont d'un niveau de sensibilité suffisant et utile en analyse instrumentale. Elles emploient la spectrophotométrie UV-visible mais demandent aussi beaucoup de concentration de la part de l'opérateur lors des dilutions et des pipetages. Les solutions, pour plus de sûreté, sont préparées en double et la cuve du spectrophotomètre doit être bien nettoyée afin que la loi de Beer-Lambert (à savoir une lumière monochromatique ; une faible concentration de solution ; une bonne limpidité de la solution à analyser) soit respectée.

Les méthodes physico-chimiques : par utilisation des méthodes chromatographiques. Dans notre étude, c'est la chromatographie liquide haute performance (HPLC) qui a été utilisée. Elle constitue l'une des méthodes les plus complètes et les plus parfaites car est une technique de séparation chromatographique (sensible et précise) couplée à des détecteurs variés (spectrophotométriques, UV-visible, etc.) pour le dosage. Bien que très exigeante, avec des filtrations appropriées et un dégazage adéquat des solutions d'analyse (phase mobile), elle constitue l'une des méthodes de choix pour les analyses de précision en physico-chimie.

### **4.3 RESULTATS**

Des 92 lots analysés comportant de l'Amodiaquine, la combinaison (kit) Amodiaquine/Artésunate, l'Artésunate, la Chloroquine et la Quinine, 13 ont été déclarés non-conformes soit un taux de 14,13%.

Ces résultats sont en deçà de ceux trouvés par COULIBALY [16] et MBADINGA MBADINGA [32], respectivement de 20,18% et 25,70% de taux de non-conformité. Ceci pourrait s'expliquer du fait qu'ils ont travaillé, l'un, sur 223 échantillons et l'autre sur 109 échantillons.

Les essais retrouvés non-conformes répertoriés dans notre étude sont l'étiquetage, la mise en suspension, l'uniformité de masse, la dissolution, le pH et le dosage.

#### **4.3.1 Défaut d'étiquetage**

Le défaut d'étiquetage rencontré est l'absence d'indication de la teneur en PA sur le conditionnement primaire. Il touche principalement les lots de kit d'amodiaquine et d'artésunate. Il représente 38,46% de type de non-conformité rencontré dans notre étude.

Les cinq (05) lots concernés viennent essentiellement de l'Inde. Il représente 9,43% des 53 lots indiens réceptionnés.

Ce résultat est contraire à celui de COULIBALY [16] qui trouve ce type de non-conformité sur quatre (04) échantillons venant d'Europe, soit 57,14% des 07 lots européens réceptionnés.

Un tel défaut peut entraîner des erreurs de posologie exposant à des échecs thérapeutiques ou à des intoxications et même des résistances.

#### **4.3.2 Défaut d'uniformité de masse**

Il touche essentiellement les formes solides (comprimés). Un seul échantillon présente cette anomalie. Il s'agit d'un (01) lot d'amodiaquine comprimé.

Ce résultat est analogue à celui de MBADINGA MBADINGA [32] qui a retrouvé cette anomalie sur 01 échantillon de quinine comprimé sur les 45 échantillons d'antipaludéens de forme solide (comprimé) analysés.

L'absence d'uniformité de masse témoigne entre autre un défaut de répartition des granules ou du lubrifiant ; ce qui expose à un sous dosage ou à un surdosage en principe actif dans les formes comprimés et dont les conséquences respectives sont des échecs thérapeutiques et des résistances ou des intoxications.

#### **4.3.3 Défaut de dissolution**

Nous avons constaté que trois (03) lots sur 42 formes solides présentent cette anomalie, soit un taux de 3,26%. Il s'agit des comprimés d'amodiaquine qui représentent 23,08% de taux de non-conformité.

Un tel défaut peut avoir des répercussions sur la biodisponibilité du principe actif avec pour conséquence des échecs thérapeutiques ou des résistances médicamenteuses car le principe actif ne se libèrera pas dans les proportions nécessaires pour un traitement efficace.

#### **4.3.4 Défaut de pH**

Des 34 lots de suspensions buvables analysés, un (01) lot a présenté cette non-conformité. Il s'agit d'un lot de suspension buvable d'amodiaquine qui a un pH au-delà de la norme spécifiée par le fabricant.

MBADINGA [32] a trouvé le même défaut sur 12 échantillons d'amodiaquine sirop des 16 lots analysés.

L'amodiaquine étant un amino-4 quinoléine, par son caractère de base faible ( $4,5 < \text{pH} < 8$ ), nécessite un milieu acide pour son activation.

Ces variations de pH peuvent provoquer une inaction du médicament ou une dégradation du principe actif.

#### **4.3.5 Sous dosage**

Dans notre étude, deux (02) lots étaient sous-dosés. Il s'agit des lots de suspension buvable de chloroquine.

Les études réalisées par MBADINGA MBADINGA [32] et COULIBALY [16] ont aussi révélés, respectivement, 07 cas de sous dosage sur 109 et 04 cas sur 223.

Un tel défaut a pour conséquence l'avènement des échecs thérapeutiques d'origine médicamenteuse et l'avènement de résistances (la chloroquino-résistance pour notre cas).

#### **4.3.6 Mise en suspension inadéquate**

Ce défaut ne touche qu'un (01) échantillon de suspension buvable d'Amodiaquine.

COULIBALY [16], KOUONANG KOMGUEP [27] et MBADINGA MBADINGA [32] quant à eux n'ont pas décelé ce type d'anomalie.

Un tel défaut peut résulter d'un problème de stabilité qui fait que la suspension buvable se détériore sous l'effet de la chaleur et se transforme en solution.

#### **4.3.7 Qualité et forme galénique**

Les non-conformités rencontrées dans notre étude touchent essentiellement les formes comprimés (21,43%) suivies des formes suspensions buvables (11,76%).

Aucune non-conformité n'a été décelée au niveau des formes injectables. Ce résultat est identique à celui de KOUONANG KOMGUEP [27] (0,00%).

MBADINGA MBADINGA [32], quant à elle, a ressorti un taux de 25,00% de non-conformité pour les injectables et cela pour la quinine injectable seulement.

Dans notre étude, toutes les poudres pour suspensions buvables analysées comprenant des lots d'amodiaquine et d'artésunate se sont révélées conformes, soit 100,00%. Ce résultat est identique à celui de KOUONANG KOMGUEP [27].

#### **4.3.8 Relation entre origine du fabricant et qualité des médicaments**

Sur l'ensemble des 92 lots analysés,

- ✓ 63,04% des échantillons viennent d'Asie ;
- ✓ 27,17% des échantillons viennent d'Afrique ;
- ✓ 5,43% des échantillons viennent d'Europe ;
- ✓ 2,17% des échantillons viennent d'Amérique ;
- ✓ 2,17% des échantillons n'ont pas de provenance.

Du constat fait, l'Asie continent d'où vient la majorité des médicaments, avec ses 17,24% de taux de non-conformité détient le record. L'Afrique quant à elle, tient la dernière place avec 8,00%. L'Amérique et l'Europe en étant exempte.

Nos résultats sont pratiquement identiques à ceux trouvés par KOUONANG KOMGUEP [27] qui trouve alors que l'Asie vient en tête des non conformités avec 15,20% contre 10,00% pour l'Afrique et 0,00% pour l'Amérique et l'Europe.

Ce qui confirme l'idée de GARBA Oumarou cité par KOUONANG KOMGUEP [27] selon laquelle « *les pays développés tiennent compte des bonnes pratiques de fabrication que les pays en voie de développement* ».

#### **4.3.9 Relation entre type de contrôle et qualité des médicaments**

Sur 92 lots prélevés et analysés, 38 l'ont été à la demande de la centrale d'achat soit un taux de 41,30% contre un taux de 58,70% analysés après contrôle à l'importation. Après analyse, il ressort que les non-conformités ont été les plus observés au niveau des lots concernés par le contrôle à la demande (23,68%). Cet état de fait traduit la nécessité de contrôler les médicaments aussi bien aux portes d'entrée que dans le circuit de distribution. Ce qui permet non seulement d'améliorer la santé publique mais également d'affermir la confiance du consommateur vis-à-vis de son système de santé.

# **CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

## 5. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Dans le cadre de notre étude, 92 lots de médicaments antipaludéens ont été analysés. Ces lots étaient composés de 42 lots de comprimés, 16 lots d'injectables et 34 lots de suspensions buvables. Ils comprenaient essentiellement de l'Amodiaquine, des combinaisons libres d'Amodiaquine + Artésunate, de l'Artésunate, de la Chloroquine et de la Quinine.

- 79 lots étaient déclarés conformes, soit un taux de 85,87% ;
- 13 lots étaient déclarés non-conformes, soit un taux de 14,13%.

Outre les non-conformités rencontrées, nous n'avons décelé aucun autre type de non-conformité tels que :

- ✓ signe extérieur de dégradation (sur le conditionnement primaire ou secondaire, détérioration des caractères organoleptiques, etc.) ;
- ✓ mauvaise qualité microbienne (stérilité non-conforme pour les injectables, germes totaux et germes spécifiques non-conformes pour les suspensions buvables) ;
- ✓ volume du contenu inférieur à la normale,
- ✓ absence de limpidité de solution, etc.

Dans cette étude, l'essai d'identification n'a pas relevé d'absence de principe actif dans les échantillons.

Du point de vue dosage, aucun n'était surdosé. Par contre, deux (02) lots de Chloroquine sur 15 étaient sous-dosés, soit un taux de 13,33%.

Pour les comprimés en général, les défauts rencontrés ont été des défauts d'étiquetage (05 lots), d'uniformité de masse (01 lot), de dissolution (03 lots).

Pour les formes injectables, aucune non-conformité n'a été décelée.

Les suspensions buvables ont conduit à des non-conformités au niveau de la mise en suspension (01 lot), du pH (01 lot) et du dosage (sous dosage, 02 lots).

Suite à ce constat qui est pour le moins satisfaisant et aux risques liés aux différents types de non-conformité, la promotion des médicaments essentiels génériques rencontre toujours un problème majeur : cette non-conformité élevée (14,13%).

Fort de ce constat, nous formulons alors les recommandations suivantes :

**a) Au Laboratoire National de Santé Public (L.N.S.P.) :**

- D'avoir des procédures souples afin de lui permettre de s'approvisionner régulièrement en réactifs et en substances de référence ;
- D'encourager les étudiants à faire des thèses, des recherches et des mémoires de fin d'étude en son sein et exploiter leurs résultats pour l'amélioration de la santé publique ;
- De continuer dans sa rigueur quant aux analyses et aux résultats ;
- De faire des publications scientifiques des résultats de contrôle.

**b) A l'Inspection Générale des Services de Santé (I.G.S.S.) :**

- De faire des prélèvements au niveau des dépôts répartiteurs de districts (D.R.D.) et des dépôts de médicaments essentiels et génériques (M.E.G.) des centres de santé et de promotion sociale (C.S.P.S.) afin de suivre les produits proposés à la consommation des populations .

**c) A la Direction Générale de la Pharmacie, du Médicament et du Laboratoire (D.G.P.M.L.) :**

- De procéder aux contrôles préalables des médicaments avant leur homologation.

# ANNEXES

ANNEXES

**FICHE D'ENQUETE**

**I/ Formes liquides (injectables) :**

**Fiche N°...**

- Désignation : .....
- N° du lot : .....
- Date de fabrication : .....
- Date de péremption : .....
- Fabricant : .....
- Lieu de prélèvement: .....
- Type de contrôle : .....

TYPES D'ANALYSES	RESULTATS	NORMES	REFERENCES	CONCLUSION
IDENTIFICATION				
DOSAGE				
TONICITE				
VOLUME EXTRACTIBLE				
pH				
UNIFORMITE DE TENEUR				
LIMPIDITE DE LA SOLUTION				
STERILITE				

**II/ Formes liquides (suspensions et poudres pour suspensions buvables) :**  
**Fiche N°...**

- Désignation : .....
- N° du lot : .....
- Date de fabrication : .....
- Date de péremption : .....
- Fabricant : .....
- Lieu de prélèvement: .....
- Type de contrôle :.....

TYPES D'ANALYSES	RESULTATS	NORMES	REFERENCES	CONCLUSION
IDENTIFICATION				
DOSAGE				
pH				
MISE EN SUSPENSION				
QUALITE MICROBIENNE				

**III/ Formes sèches (comprimés)**

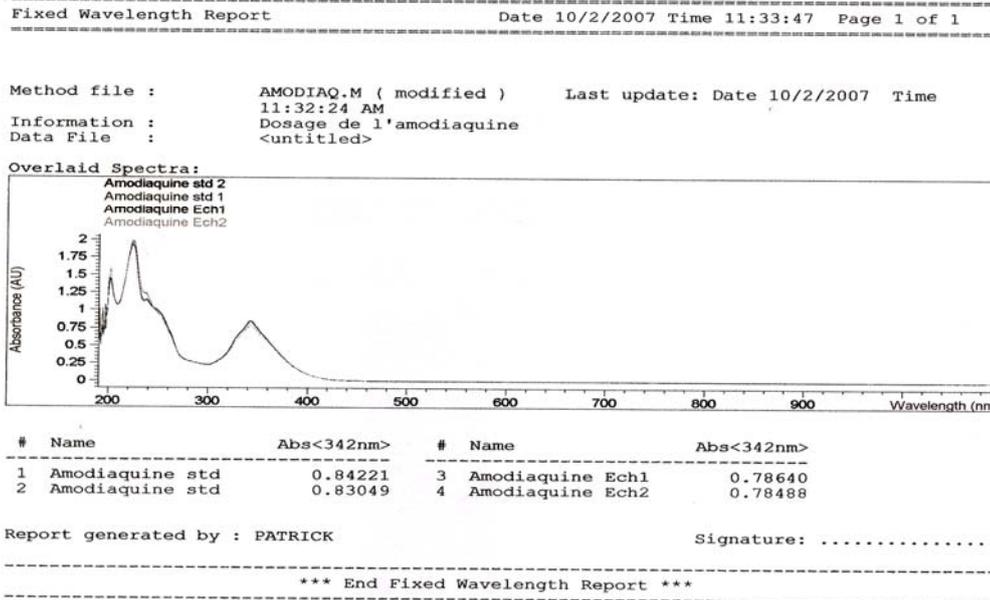
**Fiche N°...**

- Désignation : .....
- N° du lot : .....
- Date de fabrication : .....
- Date de péremption : .....
- Fabricant : .....
- Lieu de prélèvement: .....
- Type de contrôle :.....

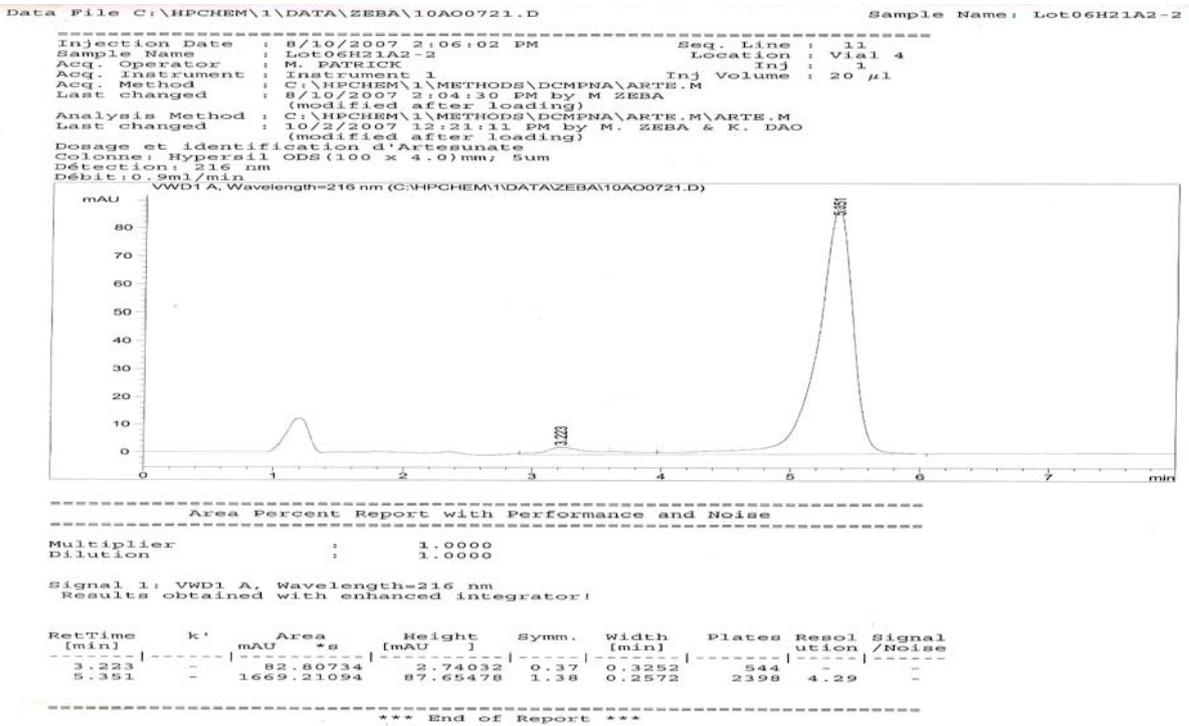
<b>TYPES D'ANALYSES</b>	<b>RESULTATS</b>	<b>NORMES</b>	<b>REFERENCES</b>	<b>CONCLUSION</b>
IDENTIFICATION				
DOSAGE				
POIDS MOYEN				
UNIFORMITE DE MASSE				
UNIFORMITE DE TENEUR				
TEMPS DE DESAGREGATION				
DISSOLUTION				
ESSAI DE DURETE				
FRIABILITE				

**QUELQUES SPECTRES ET CHROMATOGRAMMES**

AMODIAQUINE



ARTESUNATE



*Contrôle de qualité des antipaludéens au Burkina Faso*

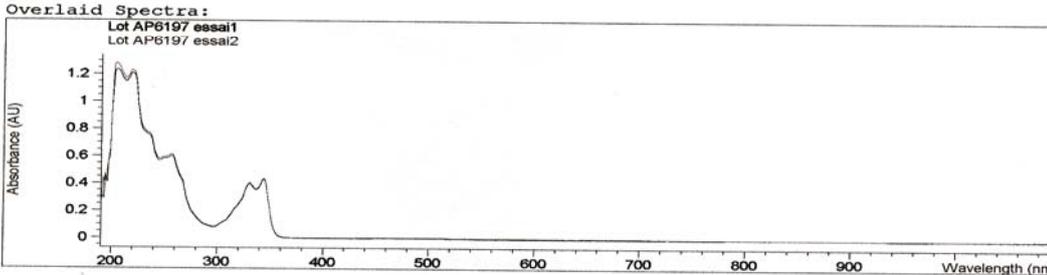
---

CHLOROQUINE

Fixed Wavelength Report Date 10/2/2007 Time 12:08:38 Page 1 of 1

---

Method file : CHLORO.M ( modified ) Last update: Date 10/2/2007 Time 12:08:30 PM  
Information : Dosage de la Chloroquine  
Data File : C:\HPCHEM\1\DATA\DCM-PNA\CHLORO~1\CHLORO.SD Created : 3/6/07 17:12:46



#	Name	Abs<344nm>	#	Name	Abs<344nm>
1	Lot AP6197 essai	0.43116	2	Lot AP6197 essai	0.43721

Report generated by : PATRICK Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

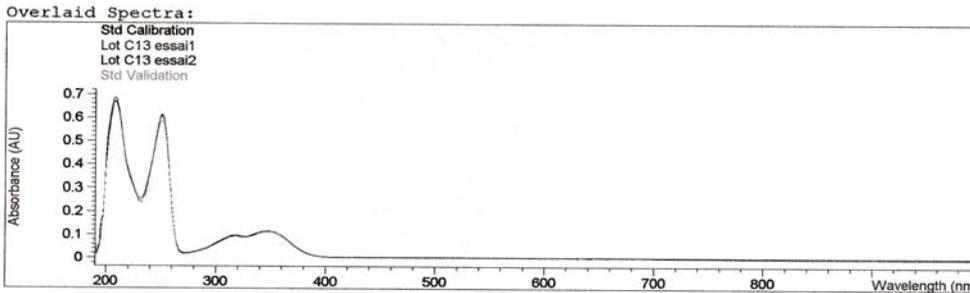
---

QUININE

Fixed Wavelength Report Date 10/2/2007 Time 12:10:44 Page 1 of 1

---

Method file : QUININE.M Last update: Date 9/4/2007 Time 11:50:56 AM  
Information : Identification & dosage de la quinine  
Data File : C:\HPCHEM\1\DATA\DCM-PNA\QUININE\LOT C13.SD Created : 9/4/07 11:36:39



#	Name	Abs<250nm>	#	Name	Abs<250nm>
1	Std Calibration	0.60984	3	Lot C13 essai2	0.60517
2	Lot C13 essai1	0.58710	4	Std Validation	0.61388

Report generated by : PATRICK Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

---

# BIBLIOGRAPHIE

## BIBLIOGRAPHIE

1. **ABID L.** ; *Histoire du paludisme au Maghreb* ; faculté de médecine d'Alger ; 2006 ; non paginé.  
<http://www.santemaghreb.com/algerie/poivue45.htm> (26/08/2007)
2. **AGILENT Technology**, manuels de référence de la HPLC ; Germany ; 2000 ; 901p.
3. **Anonyme**  
*Historique du paludisme.*  
<http://members.lycos.fr/finot/maladie/palu1.html> (15/05/2007)
4. **Anonyme**  
*Paludisme : taxonomie du vecteur.*  
<http://www.santetropicale.com> (30/03/2007)
5. **Anonyme**  
*Plasmodium: taxonomie.*  
<http://www.wikipedia.org/wiki/Plasmodium#taxonomie> (27/03/2007)
6. **AUBRY P.** ; *Histoire du paludisme : la quinine.* 2005 ; non paginé.  
<http://www.medecinetropicale.free.fr/cours/histoirepalu.htm> (27/08/2007)
7. **BAUDON D.**  
*Le paludisme : faciès épidémiologiques.*  
<http://www.imtssa.fr> (02/02/2007)
8. **BOUGUERRA M. L.** ; *chimie et développement* ; Institut National de la Recherche Scientifique et Technique de Tunisie ; coopération technique et culturelle ; 1988 ; 308p.
9. **CAMUS D., SLOMIANNY C., SABEL J.**  
*Biologie du plasmodium.*  
<http://www.elsevier.com> (02/02/2007)
10. **Center for Disease Control and prevention**  
*Malaria: history.*  
<http://www.cdc.gov/malaria/history.htm> (05/04/2007)
11. **Center for Disease Control and prevention**  
*Malaria: biology.*  
[http://www.cdc.gov/malaria/biology/Life\\_cycle.htm](http://www.cdc.gov/malaria/biology/Life_cycle.htm) (28/02/2007)
12. **CHORLIET L. S., CHORLIET C., MARTINEZ N.** ; *Etude de la demande en médicaments au Burkina Faso* ; Pharmaciens sans Frontière, Ouagadougou ; 1999 ; 59p.
13. **Clarke's** ; 2<sup>nd</sup> ed ; 1986 ; 1223p

14. **Comité d'experts du paludisme**; « *situation actuelle du paludisme dans le Monde* » in XX<sup>ème</sup> rapport ch2 ; OMS.  
[http://www.who.int/malaria/docs/ecr20fr\\_toc.htm](http://www.who.int/malaria/docs/ecr20fr_toc.htm) (19/12/2006)
15. Compte rendu des 4<sup>ème</sup> Assises PanAfricaines de lutte contre le Paludisme ; la Lettre ; Montpellier ; 2005 ; 8p.
16. **COULIBALY O. B.**  
« *Contrôle de qualité de deux antipaludiques : la Chloroquine et la combinaison Sulfadoxine/Pyriméthamine* »; FMPOS/ Université de Bamako; thèse n°18; 2001 ; 79p.
17. **DEBACKER M. J.**  
« *Paludisme : historique, mythes, croyances et idées reçues* » ; Créteil, Paris XII ; 2000 ; thèse médecine ; 91p.
18. **GENTILLINI M.** ; médecine tropicale 5<sup>ème</sup> édition ; Flammarion ; 1993 ; 879p.  
*Paludisme : agent pathogène.*  
<http://www.medecinetropicale.com> (02/05/2007)
19. **Glaxo Smith Kline**  
*Le paludisme : diagnostic.*  
<http://www.gsk.fr/gsk/Votresante/paludisme/diagnostic.html> (26/03/2007)
20. **GNUOLA C.**  
« *Etude de la qualité pharmaceutique des médicaments vendus sur le marché parallèle à Ouagadougou : cas des antibiotiques* » ; UFR/SDS- Université de Ouagadougou ; 2002 ; thèse n°12 ; 68p.
21. **HAMANI A. I.**  
« *Médicaments de la rue à Niamey : modalités de vente et contrôle qualité de quelques médicaments anti-infectieux* » ; FMPOS/Université de Bamako ; 2005 ; 114p.
22. **Impact-Malaria**  
*Paludisme : traitement.*  
<http://www.impact-malaria.com> (22/02/2007)
23. **International Standardization Organisation**  
Version 8402 « *Management de la qualité et assurance de la qualité : vocabulaire* ».  
<http://www.iso.org> (20/03/2007)
24. **International Standardization Organisation**  
Version 9000 « *système de management de la qualité : principes essentiels et vocabulaire* » ; 30p.
25. **International Standardization Organisation**  
Version 17025 « *Prescriptions générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnage et d'essais* » ; 25p.

- 26. KONATE H., SIRIMA B. S., SOULAMA I., TIONO B. A.;**  
*rapport d'étude de données de base pour le suivi et l'évaluation de l'initiative « faire reculer le paludisme » et situation de mise en œuvre de l'initiative « faire reculer le paludisme » dans les localités pilotes ; Ministère de la Santé/Direction Générale de la Lutte contre la Maladie/Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme de Ouagadougou; 2003 ; 72p*
- 27. KOUONANG KOMGUEP S.**  
*« Contrôle de la qualité de trois antipaludiques dérivés de l'Artémisinine : Artésunate – Artéméther – Dihydroartémisinine » ; FMPOS/ Université de Bamako ; 2004 ; 76p.*
- 28. LeBRUN C;** *utilisation des antipaludiques ; rapport de consultation informelle de l'OMS ; 2001;156P.*  
[http://rbm.who.int/cmc\\_upload/0/000/014/923/uamd\\_fr.pdf](http://rbm.who.int/cmc_upload/0/000/014/923/uamd_fr.pdf) (05/02/2007)
- 29. LOUIS F. ;** *Les antipaludiques.*  
<http://www.asmt.louis.fr/antipalu.htm> (02/02/2007)
- 30. MALVY D., DJOSSOU F., THIEBAUT R., LeBRAS M.**  
*Malaria – Plasmodies : forme clinique et diagnostic.*  
<http://www.elsevier.com> (15/05/2007)
- 31. MARTINET G., PEYRON F., VILLAIN G.**  
*Paludisme : diagnostic et identification des anophèles.*  
<http://asmt.louis.free.fr/diagnostic.html#identification> (26/03/2007)
- 32. MBADINGA MBADINGA C. G.**  
*« Contrôle de qualité de l'Amodiaquine et de la Quinine au LNS du Mali » ; FMPOS/ Université de Bamako ; 2004 ; 95p.*
- 33. Médecins sans frontière**  
*Paludisme : population à risque et vecteur.*  
<http://www.msf.fr/Site/site.nsf/pages/lepaludisme> (02/03/2007)
- 34. Ministère de la Santé/Direction Générale de la Lutte contre la Maladie/Programme National de Lutte contre le Paludisme ;** *directives nationales pour la prise en charge du paludisme au Burkina Faso ; 2006 ; 14p.*
- 35. Ministère de la Santé/Direction Générale de la Lutte contre la Maladie/Programme National de Lutte contre le Paludisme ;** *historique de la lutte contre le paludisme au Burkina Faso ; extraits annuaire statistiques, Direction d'Etude et de la Planification (DEP) ; 2006 ; 5p.*
- 36. MOLEZ J. F. ;** *les mythes représentant la transmission palustre chez les indiens d'Amazonie et leurs rapports avec deux modes de transmission rencontrés en forêt in cahier d'études et de recherches francophone ; vol9 ; n°3 ; 05-06/1999.*  
<http://www.jonh-Libbey-eurotext.fr/articles.html> (30/04/2007)

**37. NDONG NDONG C.**

« Place de la Sulfadoxine/Pyriméthamine dans la politique de lutte contre le paludisme au Gabon et au Mali » ; FMPOS/Université de Bamako; 2007 ; 103p.

**38. OUEDRAOGO C.** ; Sidwaya magazine n°5881 ; 2007 ; 36p.

**39. Organisation mondiale de la santé (OMS)** ; *médicaments inférieurs et Contrefaits.*

<http://www.who.int/mediacenter/factsheets> (16/02/2007)

**40. Petit Larousse de la médecine** ; Larousse-Bordas ; 1999 ; 1087p.

**41. Pfizer Afrique**

Médicaments : définition.

<http://www.pfizer.sn/recdev.asp> (23/03/2007)

**42. Pharmacopée Américaine (USP)** ; NF XX ; 2002 ; 2675p.

**43. Pharmacopée Britannique (BP)** ; vol II ; 2001 ; 2651p.

**44. Pharmacopée Européenne** ; 4<sup>ème</sup> édition ; 2002 ; 2416p.

**45. Pharmacopée Internationale** ; 3<sup>ème</sup> édition ; vol 1 ; OMS Genève 1980 ; 223p.

**46. Pharmacopée Internationale** ; 3<sup>ème</sup> édition ; vol 4 ; OMS Genève 1994 ; 363p.

**47. Pharmacopée Internationale** ; 3<sup>ème</sup> édition ; vol 5 ; OMS Genève.

**48. PIMED, Ministère de la coopération et de la communication Européenne** ; *échanges de médicaments entre les pays européens et les pays en voie de développement ; efficacité des systèmes de régulation, problèmes et perspectives* ; 1996.

<http://www.pimed.org> (01/09/2007)

**49. Plan national de lutte contre le paludisme (PNLP)**

*Politique de médicaments antipaludiques.*

[http://www.pnlp.org/plan\\_national\\_de\\_lutte\\_contre\\_le\\_paludisme.html](http://www.pnlp.org/plan_national_de_lutte_contre_le_paludisme.html)

(19/12/2007)

**50. Programme tunisien d'éradication du paludisme**

*Antipaludiques.*

<http://www.lozere.org/perso/malaria/ANTIPALUDIQUESPNEP.htm> (17/02/2007)

**51. Réseau Médicaments et Développement (REMEDI)**

*Médicaments importés* ; ReMeD n°12.

<http://www.remedi.org> (30/08/2007)

**52. Réseau Médicaments et Développement (REMEDI)**

*Qualité des médicaments en Afrique* ; ReMeD n°17.

<http://www.remedi.org> (01/09/2007)

53. **Réseau d'étude de la résistance** ; activité de santé publique du groupe de recherche sur le paludisme.  
<http://www.pasteur.mg/sppalub.html> (29/12/2006)
54. **ROBERT V., Institut Pasteur de Madagascar.**  
*Paludisme : vecteurs*  
<http://asmt.louis.free.fr/anopheles.html#morphologie> (14/03/2007)
55. **Roll Back Malaria.**  
*Paludisme : diagnostic et lutte antivectorielle.*  
<http://www.rbm.who.int> (24/01/2007)
56. **Royal Perth Hospital.**  
*Paludisme : historique.*  
<http://www.rph.wa.gov.au/malaria/french/historique.html> (31/01/2007)
57. **SAOUADOGO H.**  
« *Etude des risques de santé liés à l'utilisation des médicaments vendus sur le marché informel à Ouagadougou* » ; UFR/SDS ; Université de Ouagadougou ; thèse n°46 ; 105p.
58. **Sartorius professional meter** ; n°WPP 6001- d 00021 ; 2000 ; 57p
59. **SAYE R.** ; communication journée africaine de lutte contre le paludisme ; MRTC/DEAP-FMPOS; 2006 ; 23p.
60. **TAHI N'Dah L. M.**  
« *Assurance qualité des laboratoires d'analyse de biologie médicale : cas des laboratoires de biochimie de trois centres de santé de la ville de Ouagadougou* », UFR/SDS ; Université de Ouagadougou ; 2003 ; thèse n°61 ; 70p.
61. **TOUZE J. E.**  
*Le paludisme : traitement.*  
<http://www.google.com/ttupal.htm> (02/02/2007)
62. **VINCENT-BALLEREAU F., LeQUAY L., LAFLEURIEL M. T., ROZEC D., LEBELLE A. V., GOMES MAVOUNGOU L.** ;  
*contrôle de qualité des médicaments essentiels dans les pays en développement ; méthodes standardisées* ; éditions GEEP ; Angers ; 1993 ; 352p.
63. **YAO NDRE P.** ; *consultation pour l'évaluation de la législation sanitaire en vigueur au Burkina Faso* ; rapport de mission OMS Ouagadougou ; 1996 ; 70p.

**FICHE TECHNIQUE ET RESUME**

**Nom :** DJIM-MADJIM

**Prénom:** Madingar

**Origine :** Tchad

**Année universitaire :** 2007 - 2008

**Titre :** « Contrôle de la qualité des médicaments : cas des antipaludéens au Burkina Faso. »

**Ville de soutenance :** Bamako

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie.

**Résumé :**

**Des contrôles de qualité de médicaments, de produits non alimentaires et autres (boissons, tabacs, etc.) sont régulièrement effectués au Laboratoire National de Santé Publique du Burkina Faso.**

**L'étude présente porte sur le contrôle de qualité des médicaments antipaludéens importés au Burkina Faso. Il s'agit d'une étude prospective d'une période de douze (12) mois allant de Janvier 2007 à Décembre 2007.**

**Elle a concerné 92 lots composés d'amodiaquine, de la combinaison amodiaquine + artésunate, de chloroquine et de quinine selon que le contrôle soit fait à la demande ou à l'importation.**

**La majorité des échantillons nous est venue de l'Inde (53 lots). Cependant, sept (07) de ces lots sont non-conformes.**

**De notre étude, le taux de conformité est de 85,87% contre 14,13% de non-conformité.**

**Les défauts de dissolution, de dosage, d'étiquetage, de mise en suspension, de pH et d'uniformité de masse ont été les paramètres impliqués dans les non-conformités.**

**Les essais microbiologiques n'ont révélés aucune non-conformité.**

**Mots clés :** Contrôle de la qualité, médicaments, antipaludiques, Laboratoire National de Santé Publique, Burkina Faso.

*E-mail : patrickmadingar@yahoo.fr*

**TECHNICAL CARD AND SUMMARY**

**Name:** DJIM-MADJIM

**First name:** Madingar

**Origin:** Chad

**Academic Year:** 2007 - 2008

**Title:** "Control of the quality of the medicines: case of the antimalarial drugs in Burkina Faso. »

**City of oral examination:** Bamako

**Place of deposit:** Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Odontostomatology.

Summary:

**Some controls of quality of medicines, food and other products (drinks, tobacco, etc.) are regularly done to the National Laboratory of Public Health of Burkina Faso.**

**The present survey doors on the control of quality of the antimalarial medicines belonging to the national list of the essential and generic drugs. It is a prospective one of a period of twelve (12) months, January 2007 to December 2007.**

**It concerned 92 batches composed of amodiaquine, of the compound of amodiaquine + artesunate, of chloroquine and quinine depending on whether the control is made on demand or on importation.**

**The majority of the samples came from India (53 batches). However, seven (07) of these batches are non compliant.**

**From our survey, the rate of conformity is 85,87% against 14,13% of non-conformity.**

**The shortcomings of dissolution, dosage, labeling, setting in suspension, pH and uniformity of mass were the parameters implied in non-conformities.**

**The microbiological tests didn't reveal any non-conformity.**

Key words: Control of the quality, medicines, antimalarial drug, National Laboratory of Public Health, Burkina Faso.

*E-mail: [patrickmadingar@yahoo.fr](mailto:patrickmadingar@yahoo.fr)*

## SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de ma 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.

Je le jure.