



MINISTRE D'ENSEIGNEMENT
REPUBLIQUE DU MALI

SUPERIEUR ET DE LA
Peuple- Un But- Une Foi

RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE BAMAKO



Un



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

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2010-2011

N°...../P

THESE

CONTROLE DE QUALITE DES ANTIPALUDIQUES RECUS
AU LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTE
DE JANVIER A DECEMBRE 2009

Présentée et soutenue publiquement le 31 / 10 / 2011 devant
la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Par :

Mlle Hariratou Harouna CISSE

Pour obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

JURY

Président :
KANOUTE

Pr. Gaoussou

Membres:

Pr. Saibou MAIGA

Dr. Moussa SANOGO

Directeur de thèse : Pr. Benoît Yaranga
KOUMARE

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

ANNEE UNIVERSITAIRE 2010 - 2011

ADMINISTRATION

DOYEN : ANATOLE TOUNKARA - PROFESSEUR

1^{er} ASSESSEUR : BOUBACAR TRAORE - MAITRE DE CONFERENCES

2^{ème} ASSESSEUR : IBRAHIM I. MAIGA - PROFESSEUR

SECRETAIRE PRINCIPAL : IDRISSE AHMADOU CISSE - MAITRE DE CONFERENCE

AGENT COMPTABLE : MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL - CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA †	Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie - Secourisme
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	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-Histoembryologie
Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique

**CONTROLE DE QUALITE DES ANTIPALUDIQUES RECUS AU LNS, DE JANVIER A
DECEMBRE 2009**

Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne
Mr Boulkassoum HAIDARA	Législation
Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie
Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mme SY Assitan SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique

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 Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L.
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale, Chef de D.E.R
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mme TRAORE J. THOMAS	Ophtalmologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr. Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Sékou SIDIBE	Orthopédie. Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Tiéman COULIBALY	Orthopédie Traumatologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Sadio YENA	Chirurgie Thoracique
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie – Réanimation
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
Mr Mohamed KEITA	ORL
Mr Mady MACALOU	Orthopédie/Traumatologie
Mme TOGOLA Fanta KONIPO †	ORL
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie - Traumatologie
Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mr Tiemoko D. COULIBALY	Odontologie
Mme Diénéba DOUMBIA	Anesthésie/Réanimation
Mr Bouraïma MAIGA	Gynéco/Obstétrique
Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/Obstétrique
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Adama SANGARE	Orthopédie - Traumatologie
Mr Aly TEMBELY	Urologie
Mr Samba Karim TIMBO	ORL
Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr Lamine TRAORE	Ophtalmologie
Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Youssef SOW	Chirurgie Générale
Mr Djibo Mahamane DIANGO	Anesthésie-réanimation
Mr Moustapha TOURE	Gynécologie
Mr Mamadou DIARRA	Ophtalmologie
Mr Boubacary GUINDO	ORL
Mr Moussa Abdoulaye OUATTARA	Chirurgie Générale
Mr Birama TOGOLA	Chirurgie Générale
Mr Bréhima COULIBALY	Chirurgie Générale
Mr Adama Konoba KOITA	Chirurgie Générale
Mr Adégné TOGO	Chirurgie Générale
Mr Lassana KANTE	Chirurgie Générale
Mr Mamby KEITA	Chirurgie Pédiatrique
Mr Hamady TRAORE	Odonto-Stomatologie
Mme KEITA Fatoumata SYLLA	Ophtalmologie
Mr Drissa KANIKOMO	Neuro Chirurgie
Mme Kadiatou SINGARE	ORL-Rhino-Laryngologie
Mr Nouhoum DIANI	Anesthésie-Réanimation
Mr Aladji Seïdou DEMBELE	Anesthésie-Réanimation
Mr Ibrahima TEGUETE	Gynécologie/Obstétrique
Mr Youssef TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
Mr Lamine Mamadou DIAKITE	Urologie
Mme Fadima Koréissy TALL	Anesthésie Réanimation
Mr Mohamed KEITA	Anesthésie Réanimation
Mr Broulaye Massaoulé SAMAKE	Anesthésie Réanimation
Mr Yacaria COULIBALY	Chirurgie Pédiatrique
Mr Seydou TOGO	Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire

**CONTROLE DE QUALITE DES ANTIPALUDIQUES RECUS AU LNS, DE JANVIER A
DECEMBRE 2009**

Mr Tioukany THERA	Gynécologie
Mr Oumar DIALLO	Neurochirurgie
Mr Boubacar BA	Odontostomatologie
Mme Assiatou SIMAGA	Ophtalmologie
Mr Seydou BAKAYOKO	Ophtalmologie
Mr Sidi Mohamed COULIBALY	Ophtalmologie
Mr Adama GUINDO	Ophtalmologie
Mme Fatimata KONANDJI	Ophtalmologie
Mr Hamidou Baba SACKO	ORL
Mr Siaka SOUMAORO	ORL
Mr Honoré jean Gabriel BERTHE	Urologie
Mr Drissa TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Bakary Tientigui DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Koniba KEITA	Chirurgie Générale
Mr Sidiki KEITA	Chirurgie Générale
Mr Soumaïla KEITA	Chirurgie Générale
Mr Alhassane TRAORE	Chirurgie Générale

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Amadou DIALLO	Biologie
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie – Mycologie
Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique

**CONTROLE DE QUALITE DES ANTIPALUDIQUES RECUS AU LNS, DE JANVIER A
DECEMBRE 2009**

Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie
Mr Bakary M. CISSE	Biochimie
Mr Abdourahamane S. MAIGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Mamadou KONE	Physiologie
Mr Sékou F.M. TRAORE	Entomologie Médicale
Mr Ibrahim I. MAIGA	Bactériologie – Virologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
Mr Flabou BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
Mr Amagana DOLO	Parasitologie Chef de D.E.R.
Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie, Biologie Animale
Mr Mahamadou A. THERA	Parasitologie -Mycologie
Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Mr Mouctar DIALLO	Biologie Parasitologie
Mr Djibril SANGARE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Boubacar TRAORE	Parasitologie Mycologie
Mr Mounirou BABY	Hématologie
Mr Guimogo DOLO	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Kaourou DOUCOURE	Biologie
Mr Lassana DOUMBIA	Chimie Organique
Mr Abdoulaye TOURE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Cheik Bougadari TRAORE	Anatomie-Pathologie
Mr Souleymane DIALLO	Bactériologie-Virologie
Mr Bouréma KOURIBA	Immunologie

**CONTROLE DE QUALITE DES ANTIPALUDIQUES RECUS AU LNS, DE JANVIER A
DECEMBRE 2009**

Mr Bokary Y. SACKO Biochimie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou DIAKITE Immunologie – Génétique

Mr Bakarou KAMATE Anatomie Pathologie

Mr Bakary MAIGA Immunologie

4. ASSISTANTS

Mr Mamadou BA Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale

Mr Moussa FANE Parasitologie Entomologie

Mr Blaise DACKOUO Chimie Analytique

Mr Aldiouma GUINDO Hématologie

Mr Boubacar Ali TOURE Hématologie

Mr Issa KONATE Chimie Organique

Mr Moussa KONE Chimie Organique

Mr Hama Abdoulaye DIALLO Immunologie

Mr Seydina Aboubacar Samba DIAKITE Immunologie

Mr Mamoudou MAIGA Bactériologie

Mr Samba Adama SANGARE Bactériologie

Mr Oumar GUINDO Biochimie

Mr Seydou Sassou COULIBALY Biochimie

Mr Harouna BAMBA Anatomie Pathologie

Mr Sidi Boula SISSOKO Hysto-Embryologie

Mr Bréhima DIAKITE Génétique

Mr Yaya KASSOUGUE Génétique

Mme Safiatou NIARE Parasitologie

Mr Abdoulaye KONE Parasitologie

Mr Bamodi SIMAGA Physiologie

Mr Klétigui Casmir DEMBELE Biochimie Clinique

Mr Yaya GOITA

Biochimie Clinique

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Mahamane MAIGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie – Hépatologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Léprologie
Mr Boubakar DIALLO	Cardiologie
Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Mamady KANE	Radiologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mr Saharé 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, Chef de DER
Mr Sounkalo DAO	Maladies Infectieuses
Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie

**CONTROLE DE QUALITE DES ANTIPALUDIQUES RECUS AU LNS, DE JANVIER A
DECEMBRE 2009**

Mr Daouda K. MINTA	Maladies Infectieuses
Mr Souleymane DIALLO	Pneumologie
Mr Seydou DIAKITE	Cardiologie
Mr Mahamadou TOURE	Radiologie
Mr Idrissa Ah. CISSE	Rhumatologie/Dermatologie
Mr Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
Mr Moussa T. DIARRA	Hépto Gastro-Entérologie
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Cheick Oumar GUINTO	Neurologie
Mr Anselme KONATE	Hépto Gastro-Entérologie
Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Boubacar TOGO	Pédiatrie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mme KAYA Assétou SOUCKO	Médecine Interne
Mr Mahamadoun GUINDO	Radiologie
Mr Ousmane FAYE	Dermatologie
Mr Yacouba TOLOBA	Pneumo-Phtisiologie
Mme Fatoumata DICKO	Pédiatrie
Mr Boubacar DIALLO	Médecine Interne
Mr Youssofâ Mamoudou MAIGA	Neurologie
Mr Modibo SISSOKO	Psychiatrie
Mr Ilo Bella DIALL	Cardiologie
Mr Mahamadou DIALLO	Radiologie
Mr Adama Aguisa DICKO	Dermatologie
Mr Abdoul Aziz DIAKITE	Pédiatrie

**CONTROLE DE QUALITE DES ANTIPALUDIQUES RECUS AU LNS, DE JANVIER A
DECEMBRE 2009**

Mr Boubacar dit Fassara SISSOKO	Pneumologie
Mr Salia COULIBALY	Radiologie
Mr Ichaka MENTA	Cardiologie
Mr Souleymane COULIBALY	Cardiologie
Mr Japhet Pobanou THERA	Médecine Légale/Ophthalmologie

4. Assistants

Mr Drissa TRAORE	Anatomie
------------------	----------

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS

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

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Drissa DIALLO	Matières Médicales
Mr Alou KEITA	Galénique
Mr Benoît Yaranga KOUMARE	Chimie Analytique
Mr Ababacar I. MAIGA	Toxicologie
Mme Rokia SANOGO	Pharmacognosie
Mr Saïbou MAIGA	Législation

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Yaya KANE	Galénique
Mr Ousmane KOITA	Parasitologie Moléculaire
Mr Yaya COULIBALY	Législation
Mr Abdoulaye DJIMDE	Microbiologie-Immunologie
Mr Sékou BAH	Pharmacologie
Mr Loséni BENGALY	Pharmacie Hospitalière

4. ASSISTANT

Mr Aboubacar Alassane Oumar	Pharmacologie Clinique
Mr Sanou Khô COULIBALY	Toxicologie
Mr Tidiane DIALLO	Toxicologie
Mr Bourama TRAORE	Législation
Mr Mr Issa COULIBALY	Gestion
Mr Mahamadou TANDIA	Chimie Analytique
Mr Madani MARIKO	Chimie Analytique
Mr Mody CISSE	Chimie Thérapeutique
Mr Ousmane DEMBELE	Chimie Thérapeutique
Mr Hamma Boubacar MAIGA	Galénique
Mr Bacary Moussa CISSE	Galénique
Mr Adama DENOUE	Pharmacognosie
Mr Mahamane HAIDARA	Pharmacognosie
Mr Hamadoun Abba TOURE	Bromatologie
Mr Balla Fatoma COULIBALY	Pharmacie Hospitalière

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Mamadou Souncale TRAORE	Santé Publique, Chef de D.E.R.
Mr Jean TESTA	Santé Publique
Mr Massambou SACKO	Santé Publique
Mr Alassane A. DICKO	Santé Publique
Mr Seydou DOUMBIA	Epidémiologie
Mr Samba DIOP	Anthropologie Médicale
Mr Hamadoun SANGHO	Santé Publique

2. MAITRES ASSISTANTS

Mr Adama DIAWARA	Santé Publique
Mr Hammadoun Aly SANGO	Santé Publique
Mr Akory AG IKNANE	Santé Publique
Mr Ousmane LY	Santé Publique
Mr Cheick Oumar BAGAYOKO	Informatique Médecine
Mme Fanta SANGHO	Santé Communautaire

3. ASSISTANTS

Mr Oumar THIERO	Biostatistique
Mr Seydou DIARRA	Anthropologie Médicale
Mr Abdrahamne ANNE	Bibliothéconomie-Bibliographie

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N’Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Zoubeïrou MAÏGA	Physique
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souléymane GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Lassine SIDIBE	Chimie Organique
Mr Cheick O. DIAWARA	Bibliographie
Mr Ousmane MAGASSY	Biostatistique

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Babacar FAYE	Pharmacodynamie
Pr. Amadou Papa DIOP	Biochimie
Pr. Lamine GAYE	Physiologie
Pr. Pascal BONNABRY	Pharmacie Hospitalière

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Je dédie ce travail :

- **A ALLAH le Tout Puissant :**

Le Miséricordieux, le Clément, merci de m'avoir accordé la vie, la santé et permis la réalisation de cette étude.

A Lui, je remets toute mon existence et à son Prophète Mohamed (Salut et Paix sur Lui) ma conduite.

- **A mon Père Harouna CISSE :**

Papa, aujourd'hui est un jour particulier pour te remercier pour tous les efforts fournis pour moi afin de me voir à ce stade de ma vie. La confiance que tu as portée en ma personne a développé en moi un grand sens de la responsabilité. Malgré mon jeune âge, tu as fait de moi une conseillère et confidente en m'inculquant les valeurs sociétales et familiales. Que Dieu m'accorde ta bénédiction éternelle.

- **A mon Père Abdoul Aziz DIALLO :**

Je ne saurai faire une différence entre mon père biologique et toi, car tu m'as élevée en suivant pas à pas mon évolution. Tu as toujours voulu pour moi le meilleur qui puisse exister sur terre en souhaitant aussi que je sois la personne la plus comblée de la vie. Tu as rêvé de mon orientation vers ce chemin que j'ai suivi. Je puis t'assurer que ceci n'est que le début de ton rêve avec la volonté de Dieu.

- **A mon Père Boubacar H. DIALLO:**

Les mots me manquent pour te témoigner toute ma reconnaissance. Tu m'as accueillie et soutenue pour que ce jour soit une réalité. La réussite de ces études, je te la dois cher père et oncle car ton soutien et tes conseils n'ont jamais manqué, en aucun moment pour aucune raison. Merci est un vain mot pour reconnaître ton investissement en ma personne. Je prie Dieu de me donner l'opportunité de te rendre un jour, cette joie que tu m'as donnée, quelque soit la manière.

- **A mon Père Imadouddini CISSE :**

Malgré la distance qui nous sépare, tu t'es toujours préoccupé de mes ambitions. Retrouve mes sincères reconnaissances pour tout le soutien apporté à ma personne.

- **A mon Oncle Feu Boubacar A. DIALLO :**

De ton vivant, tu nous as appris à nous aimer sans aucune distinction. Que Dieu t'accorde son paradis.

- **A mon Père Issa H. DIALLO :**

Je te remercie sincèrement pour tout le soutien et les conseils que tu m'as apporté.

- **A mon Père Ahmadou A. DIALLO :**

Reçois mes remerciements les plus sincères pour tout le soutien et les conseils que tu m'as apporté.

- **A mon Père et Oncle Saïbou MAIGA :**

Cher Oncle, les mots me manquent aujourd'hui pour te témoigner toute ma gratitude. Plus qu'un Maître pour moi à la Faculté, tu as été et tu es encore un second tuteur pour moi. Ton soutien et tes conseils sont d'un apport capital et inestimable dans mes études. Mes remerciements sincères.

- **A ma Mère Ammou DIALLO :**

Tu as toujours été discrète même pour traduire ton amour pour moi. Tu as consacré ta vie pour moi. Seul Dieu pourra te récompenser pour ce sacrifice et je le prie de m'accorder ton pardon pour tout le mal que je t'aurai causé et que ta bénédiction m'accompagne pour te rendre heureuse le restant de tes jours.

- **A ma tante Ammoulheyrou CISSE :**

Chère tante, l'amour que tu portes pour nous est incontestable et nourrit nos esprits de bonheur et de cohésion familiale. Merci pour tes bénédictions quotidiennes et que Dieu t'accorde longue vie à nos côtés.

- **A mon Grand-père Mouda CISSE :**

Tu as toujours souhaité mon bonheur. Ton respect pour les autres et ton sens élevé de la cohésion sociale font de toi un exemple, une référence sinon le symbole de l'humanisme. Que Dieu te récompense pour cela.

- **A mon Oncle Moussa DIALLO :**

Cher oncle, malgré la distance qui nous a toujours séparés, tu as toujours pensé à moi, en te souciant sans le manifester de mon avenir. Aujourd'hui est un jour de fierté pour toi de voir ton unique nièce franchir cette étape.

- **A mes Oncles et Tantes :**

Vous qui, de près ou de loin, souhaitez toujours mon bonheur, ce travail est le fruit de votre accompagnement et de vos bénédictions qui n'ont jamais fait défaut.

Vous citer individuellement ou taire vos noms n'enlève rien à la marque de respect, de considération et d'estime que j'observe à votre égard.

- **A mes Grands-parents :**

A vous qui n'avez pas eu la chance de voir ce jour car la mort vous a arraché à notre affection : j'implore Dieu le tout Puissant de vous pardonner et vous accepter dans son paradis en exauçant tous ces vœux que vous avez émis pour moi sur cette terre et pour l'au-delà.

A vous qui avez tant souhaité vivre ce jour, savourez ce moment car il est le fruit de vos prières et bénédictions. Que Dieu vous donne longue vie pour profiter de toutes mes joies car vous avez chacun en sa façon su m'exprimer ou me traduire cet océan d'amour pour moi qui inonde vos cœurs.

Au risque d'oublier quelqu'un ou même de différencier mes propos à votre égard, je préfère taire vos identités et vous dire simplement mais sincèrement que je vous adore tous et je prie Dieu de vous garder encore à mes côtés.

- **A ma grande sœur bien-aimée Zabba :**

Plus qu'une sœur, tu as été une seconde mère pour moi. Tu t'es toujours souciée de mon bien-être et tu as mis mon confort au-dessus du tien. Tu es un exemple pour nous aujourd'hui sur le plan social et religieux. Que Dieu te bénisse.

- **A mes grands frères Hamadou, Ibrahim, Daouda, Abdoulmomine et Aboulmalick :**

Vous m'avez toujours exprimé votre affection en vous souciant de mon avenir. Vous avez su nous traduire cet amour qui lie nos parents. Je vous transmets mes sentiments fraternels.

- **A mon cousin Seydou B. DIALLO :**

Je te remercie sincèrement pour tout le soutien et les conseils que tu m'apportes malgré la distance qui nous sépare depuis quelques années.

- **A toute ma famille (frères et sœurs, cousins et cousines, neveux et nièces):**

**CONTROLE DE QUALITE DES ANTIPALUDIQUES RECUS AU LNS, DE JANVIER A
DECEMBRE 2009**

Vous qui m'avez vu grandir et vous que j'ai vu naître, sachez que la cohésion de notre famille est le résultat de l'amour qui y règne. Soyez fiers de vous-mêmes et continuez sur la voie tracée par nos parents.

Je remercie :

- **Mes Amies Zulu : Nema, Kadia et Raïcha**

Plus que des amies, je vous considère comme mes sœurs car les moments passés ensemble ont transformé notre amitié en fraternité. Je vous remercie pour cet esprit partagé. Vous comptez beaucoup pour moi et que Dieu bénisse notre amitié.

- **Le Groupe “ BATISSEURS ”**

Vous êtes la base de mon inspiration et la source de mes motivations. L'estime et la considération que vous manifestez à mon égard sont inestimables et me comblent de joie. Que Dieu vous bénisse.

- **La Jeune Chambre Internationale “ JCI ”**

Vous m'avez donné l'opportunité d'extérioriser mon leadership tout en me permettant d'apprendre et de renforcer aussi bien mes capacités que mon réseau d'amis. J'ose espérer coupler désormais mes autres occupations à celles de la JCI pour continuer à servir ma communauté. A tous les membres de cette belle Organisation, merci d'avoir accepté mon adhésion et de croire en moi.

- **L' Association “ GAKASSINEYE ”**

Recevez mes sincères remerciements pour cette initiative d'entraide qui donne toute sa valeur à ce regroupement d'étudiants. Bonne continuation dans toutes les activités à entreprendre.

- **Le Laboratoire National de la Santé**

Merci du fond du cœur à tout le LNS, particulièrement le Service de Contrôle de Qualité des Médicaments. Vous m'avez accueilli dès le premier jour de mon stage. Tout le processus d'analyse de cette étude a été possible grâce à votre disponibilité et collaboration. Plus qu'un cadre de travail, vous m'avez assisté comme cela se doit dans une famille. Les mots me manquent pour vous témoigner ma profonde gratitude. Que Dieu vous récompense.

- **Mes Amis Internes du LNS**

Aucun mot ne saurait exprimer la joie qui m'anime depuis que je vous ai rencontré. Plus que des collègues, vous êtes pour moi des jeunes frères et sœurs. Je prie Dieu qu'il nous accorde longue vie pour réaliser nos rêves, tout en nous épargnant les méchancetés de la vie.

- **Tous mes Enseignants**

De l'école primaire à l'Université, vous avez tous contribué à notre formation en nous éduquant, en nous conseillant et en nous dispensant des enseignements de qualité qui ont porté ce fruit. Nous vous en serons toujours reconnaissants et soyez-en remerciés.

Merci à ceux qui, de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.

Merci à tous ceux pour qui j'ai de la sympathie et que j'ai oublié de citer.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du Jury :

❖ Professeur Gaoussou KANOUTE



Professeur titulaire de Chimie Analytique à la FMPOS ;

Directeur de l'Institut Supérieur de Formation

et de Recherche Appliquée ;

Ancien Directeur de Cabinet du ministre de la Santé ;

Ancien Maître de conférences à l'Université de Paris XI ;

Ancien Directeur Général de l'hôpital du Point G ;

Ancien Directeur Général du Laboratoire National de la Santé ;

Chevalier de l'ordre du mérite de la santé ;

Chevalier des palmes académiques de l'ordre international du CAMES.

Cher Maître,

Nous ne cesserions jamais de vous témoigner notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail dès son début mais aussi pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Vos qualités humaines, votre rigueur dans la démarche scientifique et surtout votre sens élevé de la responsabilité font de vous un maître exemplaire. Nous vous prions d'accepter cher Maître, le témoignage de nos sentiments les plus distingués et les plus respectueux.



A **uge:**

ibou MAÏGA ;

de l'Officine du Point G ;

d'éthique à la FMPOS ;

Charge de cours de Législation à la Faculté de

Médecine, de Pharmacie et d'Odonto- Stomatologie.

Cher Maître,

Votre sagesse, vos qualités humaines et votre assiduité dans le travail continueront toujours à nous impressionner et font de vous un maître admiré.

Vos critiques et suggestions ont été d'un apport inestimable dans la réalisation de ce document.

Veillez recevoir cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude.



A notre Maître et Juge :

❖ Dr Moussa SANOGO

Pharmacien, Spécialiste en Santé publique

et Gestion des services de santé ;

**Doctorant PhD et Associé de recherche à la faculté
de Médecine de l'Université de Montréal au Canada ;**

**Consultant Expert CEDEAO (Gestion des Services de Santé et Politiques
pharmaceutiques) ;**

Ancien Chef du Département Administration et du Personnel (LNS).

Cher maître,

Nous sommes rassurés de vous compter parmi les membres de ce jury. Nous avons été marqués par vos qualités intellectuelles et sociales, votre démarche scientifique mais aussi par votre rigueur pour le travail bien fait. Merci d'avoir accepté de juger ce travail malgré vos multiples occupations.



Maître et Directeur de thèse :

Professeur Benoît Yaranga KOUMARE

Maître de conférences de chimie analytique à la FMPOS ;

Directeur Général du Laboratoire National de la Santé ;

Spécialiste en Assurance Qualité et Contrôle des médicaments ;

**Expert en Pharmacie galénique/ Analyse des médicaments vétérinaires
auprès de l'UEMOA.**

Cher maître,

Nous vous remercions pour la confiance que vous avez placée en nous durant tout le processus de réalisation de ce travail. Vos qualités scientifiques et humaines font de vous un encadreur modeste et exemplaire. Votre dévouement pour le travail bien fait et l'esprit d'équipe qui vous anime sont des valeurs que nous avons su apprécier en vous et nous aideront à affronter la vie active. En espérant que ce travail répondra à vos attentes, soyez rassuré cher Maître, de notre entière disponibilité et recevez l'expression de notre profonde reconnaissance.

LISTE DES ABREVIATIONS

Liste des abréviations et sigles

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

cm² : centimètre carré

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

CSCOM : Centre de Santé Communautaire

CTA : Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine

DCI : Dénomination Commune Internationale

DPM : Direction de la Pharmacie et du Médicament

g : gramme

HCl : Acide chlorhydrique

H₂O : Eau

H₂SO₄ : Acide sulfurique

HNO₃ : Acide nitrique

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance

JC : Jésus Christ

LNS : Laboratoire National de la Santé

CH₃OH : Méthanol

mg : milligramme

min : minute

ml : millilitre

N : Normalité

NaOH : Hydroxyde de sodium

nm : nanomètre

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PPM : Pharmacie Populaire du Mali

ReMeD : Réseau Médicaments et Développement

SP : Sulfadoxine / Pyriméthamine

ST : Standard

TPI : Traitement Préventif Intermittent

UV : Ultra Violet

λ_{max} : Longueur d'onde maximale

μ l : Microlitre

% : pourcentage

SOMMAIRE

SOMMAIRE

Mr Mady MACALOU Orthopédie/Traumatologie.....	4
Mr Tiemoko D. COULIBALY Odontologie.....	4
Mr Aly TEMBELY Urologie.....	4
Mr Souleymane TOGORA Odontologie.....	4
D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES.....	6
ENSEIGNANTS EN MISSION.....	14

**CONTROLE DE QUALITE DES ANTIPALUDIQUES RECUS AU LNS, DE JANVIER A
DECEMBRE 2009**

INTRODUCTION.....	35
OBJECTIFS	38
I. GENERALITES.....	40
1. GENERALITES SUR LE PALUDISME.....	40
1.1 RAPPEL HISTORIQUE	40
1.2 QUELQUES DEFINITIONS ET NOTIONS ESSENTIELLES SUR LE PALUDISME... 41	
1.2.1 Physiopathologie du paludisme.....	41
1.2.2 Le cycle évolutif du parasite du paludisme.....	42
1.2.3 Les symptômes.....	44
1.2.4 Diagnostic biologique du paludisme.....	45
1.2.5 Traitement et Prévention du paludisme.....	46
1.2.6 Situation du paludisme dans le monde.....	47
2. LES CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT ET SON CONTROLE DE QUALITE	50
2.1. NOTIONS ESSENTIELLES SUR LE MEDICAMENT.....	50
2.1.1 Définition du médicament.....	50
2.1.2 Les éléments constitutifs du médicament.....	50
2.1.3 Lot et numéro de lot.....	51
2.1.4 Médicaments essentiels.....	51
2.1.5 Génériques et contrefaçons.....	51
2.1.6 Dénomination Commune Internationale (D. C. I)	52
2.1.7 Spécialité ou nom de marque.....	52
2.1.8 Formes galéniques.....	52
2.2 LES MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES ETUDIES	53
2.3 CONTROLE DE QUALITE DES MEDICAMENTS.....	64
2.3.1 La Notion de qualité des médicaments.....	64
2.3.2 Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (B.P.F).....	64
2.3.3 Autorisation de mise sur le marché.....	64
2.3.4 Le Contrôle de qualité des médicaments.....	64
2.3.5 Objectif du contrôle de qualité.....	65

**CONTROLE DE QUALITE DES ANTIPALUDIQUES RECUS AU LNS, DE JANVIER A
DECEMBRE 2009**

2.4 TECHNIQUES D'ANALYSES DES MEDICAMENTS.....	65
2.4.1 Contrôle de l'étiquetage.....	65
2.4.2 Essais.....	66
2.4.3 Dosage des médicaments.....	69
1. TYPE ET PERIODE D'ETUDE.....	78
2. CADRE DE L'ETUDE.....	78
3. ECHANTILLONNAGE.....	78
4. TECHNIQUES D'ANALYSE.....	79
4.1 MATERIEL UTILISE POUR LES ANALYSES.....	79
4.1.1 Instruments d'analyse	79
4.1.2 Réactifs	80
4.1.3 Appareillage.....	80
4.2 METHODES D'ANALYSES UTILISEES.....	81
4.2.1 Examen visuel	81
4.2.2 Identification.....	81
4.2.3 Dosage.....	85
III. RESULTATS.....	91
1. METHODES D'ANALYSE.....	106
1.1 Méthodes chimiques.....	107
1.2 Spectrophotométrie dans UV.....	107
1.3 Dosage par HPLC.....	107
2. RESULTATS.....	107
2.1 Qualité et formes galéniques.....	108
2.2 Qualité et Continent d'origine du fabricant	109
2.3 Qualité et région de prélèvement.....	109
2.4 Qualité et secteur de prélèvement	110
2.5 Qualité et Circuit de distribution/prélèvement.....	110
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	115
ANNEXES	

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des échantillons suivant la désignation (Principe actif).....	91
Tableau 2 : Répartition des échantillons suivant la forme galénique.....	92
Tableau 3 : Répartition des échantillons suivant le pays fabricant.....	93
Tableau 4 : Répartition des échantillons suivant le continent du fabricant.....	94
Tableau 5 : Répartition des échantillons suivant le circuit de prélèvement.....	94
Tableau 6 : Conformité des échantillons selon la désignation.....	96
Tableau 7 : Conformité des échantillons par pays fabricant.....	98
Tableau 8 : Conformité des échantillons selon le circuit de prélèvement.....	100
Tableau 9 : Type de non-conformité selon la désignation.....	102
Tableau 10 : Type de non-conformité selon le pays fabricant.....	103
Tableau 11 : Type de non-conformité selon le Continent du fabricant.....	103
Tableau 12 : Type de non-conformité selon le circuit de prélèvement.....	105

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Pourcentage des échantillons suivant la région de prélèvement.....	94
Graphique 2 : Pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement.....	95
Graphique 3 : Pourcentage de non-conformité selon la forme galénique.....	97
Graphique 4 : Pourcentage de non-conformité selon le continent fabricant.....	99
Graphique 5 : Pourcentage de non-conformité selon la région de prélèvement.....	99
Graphique 6 : Pourcentage de non-conformité selon le secteur de prélèvement.....	101

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Chaque année, environ deux cent cinquante millions de personnes sont malades du paludisme et près d'un million décède de la maladie selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Le paludisme constitue depuis longtemps la maladie parasitaire la plus meurtrière au monde.

Sa recrudescence depuis plusieurs décennies représente une entrave importante à la transition sanitaire dans les pays du Sud et particulièrement en Afrique au sud du Sahara qui enregistre 90 % des décès palustres, touchant essentiellement les enfants [1].

Le paludisme est endémique dans 109 pays, dont 45 situés dans la Région africaine. Les pertes économiques dues à la maladie sont énormes. Il s'agit d'un véritable fléau qui freine le développement du continent [2].

Au Mali, le paludisme demeure un problème majeur de santé publique à travers son impact sur la mortalité et la morbidité. Ses répercussions socio économiques touchent la population en général et surtout les femmes et les enfants de moins de 5 ans [3].

Il est responsable de 37,5% des motifs de consultation dans les services de santé d'après le système local d'information sanitaire (SLIS 2007). C'est la première cause de décès des enfants de moins de 5 ans et d'anémie chez les femmes enceintes.

Pour lutter efficacement contre le paludisme, le Mali s'est doté d'une politique nationale de lutte contre le paludisme depuis 1993.

Face à la multiplication des foyers de résistance à la chloroquine, cette molécule a du laisser la place aux dérivés d'Artemisinine combinés à d'autres molécules efficaces appelées Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artemisinine (CTA) [2].

Selon le programme mondial de lutte antipaludique, il existe plusieurs molécules antipaludiques sur le marché africain avec parfois des qualités variables. Ceci semble s'expliquer par la déréglementation du marché pharmaceutique et l'incapacité pour les autorités nationales d'évaluer correctement la qualité des médicaments.

Et pourtant, quand les médicaments sont de mauvaise qualité, ils représentent un danger pour la santé des patients, nuisent à la crédibilité des services de santé en contribuant au développement des résistances médicamenteuses [4].

Les produits pharmaceutiques contrefaits et la propagation de médicaments de qualité en dessous du standard ont été reconnus au niveau international [5].

Au Mali, certaines études ont été effectuées au Laboratoire National de la Santé sur le contrôle de la qualité des antipaludiques.

Ces études sont entre autres : (1) le contrôle de la qualité de la chloroquine et l'association sulfadoxine/pyriméthamine [6] ; (2) le contrôle de la qualité de

trois molécules antipaludiques dérivées de l'artémisinine : Artéméther, Artésunate et Dihydroartémisinine [7] ; (3) le contrôle de la qualité de la Quinine et de l'Amodiaquine [8].

A travers la présente étude, nous nous proposons d'analyser les paramètres de conformité des antipaludiques qui circulent sur le marché malien. Il s'agit spécifiquement des échantillons réceptionnés au Laboratoire National de la Santé, de janvier à décembre 2009.

OBJECTIFS

OBJECTIFS

Objectif général :

- Contrôler la qualité des médicaments antipaludiques reçus de janvier à décembre 2009 au **Laboratoire National de la Santé**.

Objectifs spécifiques :

- Déterminer le nombre d'échantillons antipaludiques prélevés ou reçus par le LNS durant l'année 2009.
- Identifier les échantillons non conformes (échantillons présentant un écart par rapport à la norme spécifiée).
- Déterminer le taux de non-conformité par source de provenance.

I. GENERALITES

I. GENERALITES

1. GENERALITES SUR LE PALUDISME

1.1 RAPPEL HISTORIQUE

Le paludisme sévirait depuis la Préhistoire et était déjà connu dans l'Antiquité [9].

En Égypte, 1600 avant J.C., sont décrits sur des papyrus l'association frissons-fièvre et splénomégalie, ainsi que les mesures à prendre pour éviter l'entrée dans les maisons de "vapeurs provoquant des fièvres" et la concordance entre les crues du Nil et l'apparition des fièvres intermittentes.

Au IV^{ème} siècle avant J.C., Hippocrate a réalisé ses premières descriptions cliniques des fièvres palustres avec la triade classique "frissons-sueur-fièvre" selon des séquences quotidiennes, tierces ou quartes.

Au II^{ème} siècle avant J.C., les Grecs et les Romains ont révélé une corrélation étiologique entre les fièvres intermittentes et la proximité de marécages. Le terme italien de "mal aria" traduit bien la liaison faite par les Italiens entre les fièvres et les miasmes véhiculés dans l'air. Le terme francophone de paludisme, introduit par Laveran (1893), traduit la liaison "fièvres-marais" (palud = marais).

A la fin du XIX^{ème} siècle, le médecin militaire Alphonse Laveran fut le premier à démontrer la nature *parasitaire* en détectant "des éléments pigmentés dans les globules rouges des malades atteints de fièvres palustres, qui se présentent sous formes de croissant, de sphères, de flagelles" et l'appellera "Oscillaria malariae" (1881). En Italie, les travaux de Golgi (1889), de Grassi et Faletti (1892) sur *Plasmodium vivax* et *Plasmodium malariae* et de Welch (1897) confirment l'origine parasitaire et l'identité spécifique des parasites.

Entre 1895 et 1898, Ross s'acharne à montrer que le paludisme pouvait être transmis par les moustiques. Après de nombreuses dissections d'anophèles, il observe que vers le 7^{ème} ou 8^{ème} jour, des capsules éclatent libérant de nombreux bâtonnets qui se concentrent dans les glandes salivaires. Il a pu alors conclure que le paludisme est transmis d'une personne malade à un sujet sain par l'espèce appropriée de moustique qui l'inocule en le piquant.

En 1907, le travail de Ross sera récompensé par le prix Nobel de Médecine [9].

1.2 QUELQUES DEFINITIONS ET NOTIONS ESSENTIELLES SUR LE PALUDISME

1.2.1 Physiopathologie du paludisme

Le paludisme (ou malaria) est une maladie infectieuse due à un parasite du genre *Plasmodium*. Il est transmis à l'homme par une espèce de moustique particulier : les anophèles et uniquement par les anophèles femelles. Il peut se contracter dans presque toutes les régions chaudes intertropicales du globe, là où peut vivre ce moustique, principalement l'Afrique Sub-saharienne, l'Asie du Sud-Est et l'Amérique Latine [10].

Cinq espèces de *Plasmodium* sont impliquées en pathologie humaine :

- ***Plasmodium falciparum*** (qui cause une forme « maligne » du paludisme, ou fièvre tierce maligne ayant une périodicité des recrudescences fébriles de 2 jours).
- ***Plasmodium vivax*** (qui cause une forme « bénigne » du paludisme ou fièvre tierce ayant une périodicité des recrudescences fébriles de 2 jours)
- Le plus rare ***Plasmodium ovale*** (qui cause une forme « bénigne » du paludisme ou fièvre tierce ayant une périodicité des recrudescences fébriles de 2 jours) n'est rencontré que dans certaines zones de l'Afrique intertropicale.
- ***Plasmodium malariae*** (qui est la cause du paludisme « bénin » quarte ayant une périodicité des recrudescences fébriles de 3 jours).
- ***Plasmodium knowlesi*** proche génétiquement de *Plasmodium vivax* et microscopiquement de *Plasmodium malariae*. Il a été découvert récemment chez l'Homme en Malaisie (mais était connu antérieurement chez le singe) [11].

- ***Plasmodium falciparum*** est l'espèce la plus pathogène et responsable des cas mortels. Elle est présente dans les zones tropicales d'Afrique, d'Amérique Latine et d'Asie. Elle est dominante en Afrique.

- ***Plasmodium vivax***, coexiste avec *P. falciparum* dans de nombreuses parties du monde et est présente dans certaines régions tempérées.

- ***Plasmodium ovale***, principalement trouvée en Afrique de l'Ouest, ne tue pas mais peut entraîner des rechutes 4 à 5 ans après la primo infection.

- ***Plasmodium malariae*** a une distribution mondiale mais très inégale. Elle n'est pas meurtrière mais peut entraîner des rechutes jusqu'à 20 ans après la primo infection [12].

1.2.2 Le cycle évolutif du parasite du paludisme

L'infestation naturelle de l'homme se fait par inoculation des sporozoïtes pendant la piqure de l'anophèle **(a)**. Les parasites ne restent pas plus d'une demi-heure dans le sang, puis vont se réfugier dans les hépatocytes où ils se multiplient dans le cytoplasme en formant de volumineuses cellules plurinuclées, les schizontes hépatocytaires **(b)**. Quand ces schizontes sont mûrs, la cellule-hôte est lysée et libère autant de mérozoïtes qu'il y avait de noyaux dans le schizonte **(c)**. Cette période est cliniquement muette et dure de 1 à 3 semaines. Chez *P. vivax* et *P. ovale*, la schizogonie hépatique peut

ne pas être immédiate : certains parasites se transforment dans les hépatocytes en stades latents, les hypnozoïtes, qui seront à l'origine de rechutes plusieurs mois voire plusieurs années après l'infestation.

Ces mérozoïtes gagnent la circulation sanguine et colonisent les globules rouges. Ils deviennent alors des trophozoïtes intra-érythrocytaires qui, à leur tour, subissent une schizogonie (division multiple). A maturité les schizontes intra-érythrocytaires sont appelés corps en rosace. En lysant leur cellule-hôte, ils se scindent libérant dans le sang des mérozoïtes qui vont entamer un nouveau cycle érythrocytaire **(d)**.

Après plusieurs cycles érythrocytaires, la reproduction sexuée ou gamogonie débute : des gamétocytes se forment **(e)**. Ces derniers ne pourront évoluer que chez l'anophèle, où se déroulent en 10 à 20 jours la fin de la gamogonie puis la sporogonie (formation des sporozoïtes) : dans le tube digestif de l'insecte, chaque gamétocyte évolue soit en 1 macrogamète femelle soit en 8 microgamètes mâles **(f)**. Un macro et un microgamète fusionnent pour former l'ookinète, œuf mobile, qui traverse la paroi du tube digestif et s'enkyste en oocyste juste sous la membrane basale. A l'intérieur de chaque oocyste se forme un grand nombre de sporozoïtes qui vont être libérés dans l'hémolymphe pour gagner les glandes salivaires **(g)** prêts à être inoculés lors de la prochaine piqûre de l'insecte. La durée du cycle chez l'anophèle (environ 1 à 2 semaines) dépend de l'espèce plasmodiale et de la température ambiante (voir le cycle du parasite à la page suivante).

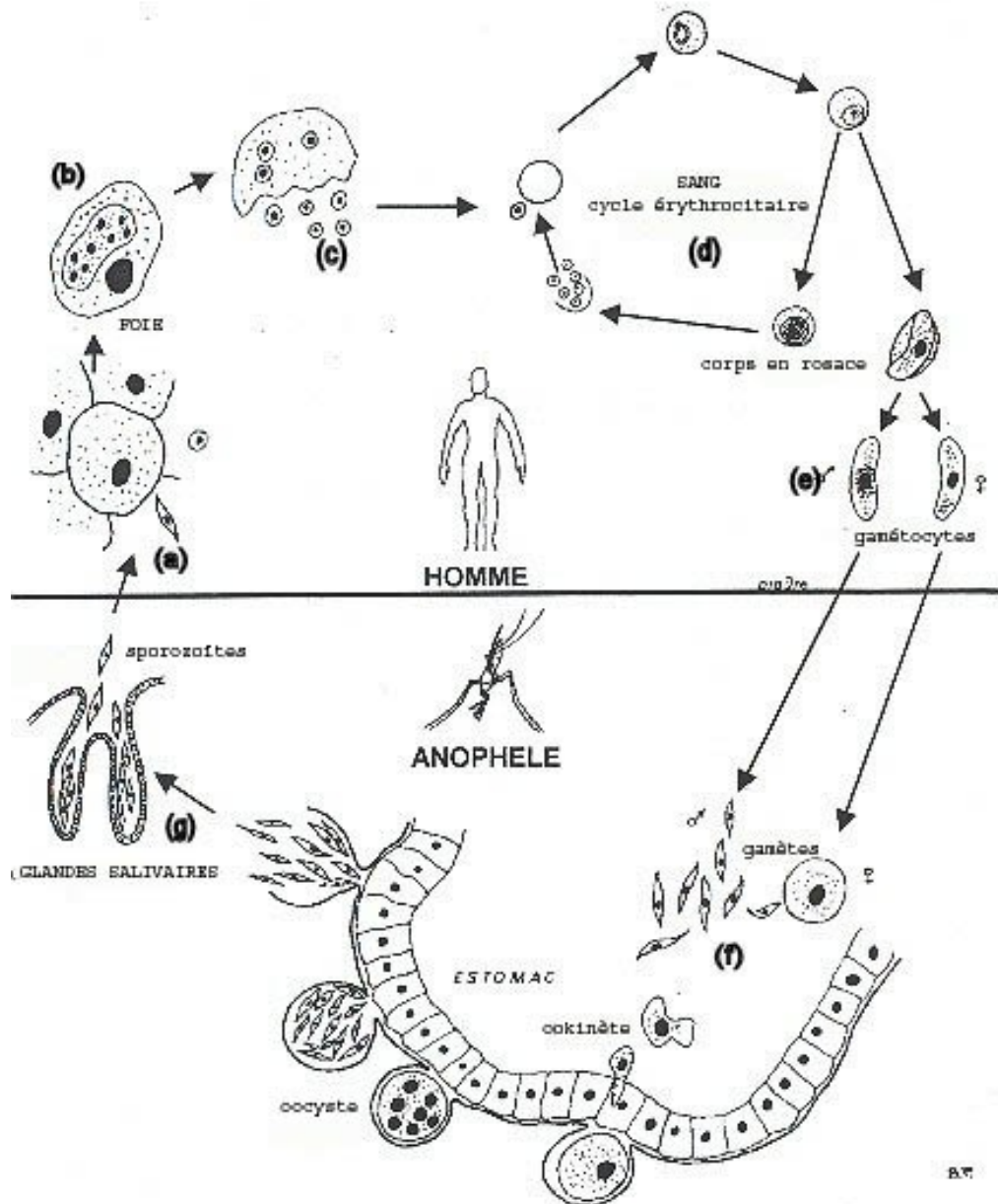


Figure 1 : Cycle du parasite [13]

1.2.3 Les symptômes

Les premiers symptômes du paludisme ne sont pas spécifiques et ressemblent aux symptômes d'une maladie virale systémique mineure. Ce sont : des céphalées, une lassitude ou de la fatigue, une gêne abdominale et des douleurs musculaires et articulaires, suivies de fièvre, de frissons, de transpiration, d'anorexie, de vomissements et d'une aggravation du malaise. Il s'agit là du tableau typique d'un paludisme simple. Les résidents des zones d'endémie connaissent souvent bien cette association de symptômes et en font eux-mêmes le diagnostic.

Le paludisme est de ce fait fréquemment diagnostiqué sur la base de ces seuls symptômes. Les infestations à *P. vivax* et *P. ovale* peuvent, plus que les autres, être associées à des paroxysmes palustres bien définis, au cours desquels une fièvre en clocher et des frissons se produisent à intervalles réguliers. A ce stade, lorsque rien n'indique un dysfonctionnement des organes vitaux, le taux de létalité est faible (autour de 0,1% pour *P. falciparum*, les autres types d'accès palustre étant rarement mortels chez l'Homme) pour autant qu'on administre rapidement un traitement efficace. Mais si l'on donne des médicaments inefficaces ou en cas de retard du traitement d'un paludisme à *falciparum*, la charge parasitaire continue à augmenter et il peut s'ensuivre un paludisme grave. Un malade présentant les symptômes mineurs peut évoluer en quelques heures vers un paludisme grave. Celui-ci se manifeste habituellement par un ou plusieurs des signes suivants : coma (neuropaludisme), acidose métabolique, anémie sévère, hypoglycémie et, chez l'adulte, insuffisance rénale aiguë ou œdème aigu du poumon. En l'absence de traitement, le paludisme grave est presque toujours mortel [14].

1.2.4 Diagnostic biologique du paludisme

Le diagnostic repose sur la découverte et l'identification du parasite par examen direct au microscope après coloration d'une goutte épaisse ou frottis sanguin.

- **Goutte épaisse** : Elle est destinée à mettre en évidence le parasite du paludisme. Une goutte de sang est étalée sur une lame de verre jusqu'à environ 1 cm², puis longuement séchée, enfin déshémoglobinisée et colorée au May-Grunwald-Giemsa et examinée au microscope. C'est une méthode sensible.

- **Frottis mince** : Il est rapide et permet de calculer le pourcentage d'hématies parasitées et d'apprécier l'espèce plasmodiale en cause [15].

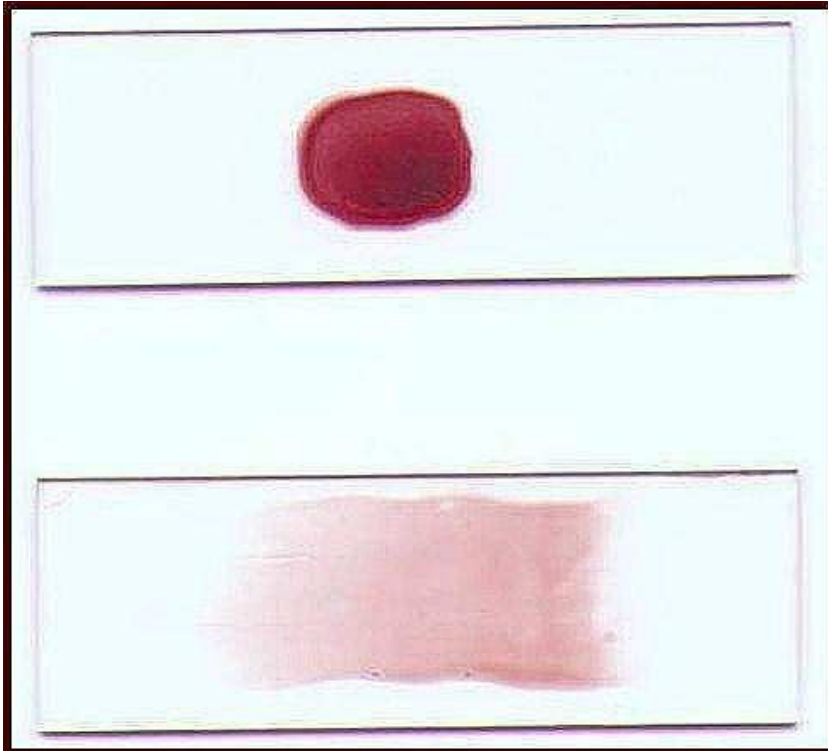


Figure 2 : Représentation d'une Goutte Epaisse (1^{ère} lame) et d'un Frottis (2^{ème} lame) [8]

1.2.5 Traitement et Prévention du paludisme

Dans le cadre du traitement du paludisme, on utilise des antipaludiques, qui se définissent comme un ensemble de produits chimiques (naturels ou synthétiques) administrés au malade pour lutter contre le plasmodium, soit pour le tuer (plasmocides), soit pour inhiber son développement [16].

Les antipaludiques peuvent être classés selon leur action sur le cycle parasitaire. On distingue :

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.

Les schizonticides, actifs sur le cycle endo-érythrocytaire asexué.

Les schizonticides sont eux-mêmes classés en deux groupes selon leur mode d'action:

Les schizonticides sanguins, d'action rapide agissent sur les formes érythrocytaires du parasite, qui sont directement responsables des symptômes cliniques de la maladie. Ils tuent le parasite dans son hématie-hôte : ils sont plasmodicides. Ce sont : les amino-4-quinoléïnes et amino-alcools.

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 des anti- relapses drugs pour une cure radicale des plasmodiums ovale et vivax. Ce sont des anti-métabolites qui inhibent la croissance du parasite en bloquant la division de son noyau. Ces antimétabolites sont plasmodistatiques. Ils sont représentés par les antifoliques et les antifoliniques [16].

Les mesures individuelles de prévention reposent sur la protection contre les piqûres de moustiques : moustiquaires, produits anti-moustiques à savoir insecticides, crème et vêtements protecteurs. Le traitement préventif avant un voyage dans une zone d'endémie palustre doit être débuté une semaine avant le départ et poursuivi six semaines après le retour [17].

1.2.6 Situation du paludisme dans le monde

1.2.6.1 Répartition géographique de la maladie

La transmission du paludisme est élevée dans toute la zone intertropicale entre le 30° de latitude Nord et le 30° de latitude Sud :

- en Afrique intertropicale, dans tous les pays, sauf le Lesotho ;
- dans l'océan indien : Madagascar, Archipel des Comores, Zanzibar ;
- en Amérique latine, il y a une diminution globale des cas, sauf au Honduras, en Colombie, en Guyane française, au Surinam. Il y a une forte proportion d'infection à *Plasmodium vivax* ;
- en Asie : dans tous les pays de l'Asie du Sud-est, sauf à Brunei; dans la plupart des pays d'Asie centre-sud, en particulier Inde, Sri Lanka, Pakistan, Afghanistan, Bangladesh ;
- au Proche et au Moyen Orient : dans les pays de la zone, sauf à Barhein et Qatar ;
- dans les Caraïbes : en Haïti et en République dominicaine ;
- en Océanie : aux Iles Salomon, au Vanuatu, en Papouasie Nouvelle Guinée.

Les Départements et Territoires français d'outremer sont des pays sans transmission de paludisme (Martinique, Guadeloupe, la Réunion, Nouvelle Calédonie, Polynésie), sauf la Guyane et Mayotte [18].

1.2.6.2 Situation épidémiologique du paludisme au Mali

Les fièvres présumées palustres représentent le premier motif de consultation dans les services de santé (**37,5% SLIS 2007**). Le paludisme constitue un problème également chez les femmes enceintes chez qui il est à l'origine de la moitié des anémies et de la plupart des faibles poids de naissance (SLIS, 1999).

Le paludisme est endémique au Mali avec une intense transmission au cours de la saison pluvieuse dont la durée est variable en fonction des zones éco-climatiques. Mais des poussées épidémiques sont souvent observées dans certaines localités de la zone subsaharienne.

Au Mali, il y a une extrême variabilité de la situation épidémiologique en fonction des faciès géo climatiques (Dumbo, 1992). Plusieurs zones de transmission ont été décrites :

- une zone soudano guinéenne à transmission saisonnière longue de 4 à 6 mois ;
- une zone de transmission saisonnière courte de 3 à 4 mois ;
- une zone de transmission sporadique voire épidémique couvrant les régions du Nord et certaines localités des régions de Koulikoro, Ségou, Mopti et Kayes;
- des zones de transmission bi ou plurimodale comprenant le delta intérieur du fleuve Niger et les zones de barrage;
- des zones peu propices à l'impaludation particulièrement les milieux urbains comme Bamako et Mopti où le paludisme est hypo endémique [2].

Schéma Thérapeutique de traitement du paludisme au Mali

Les orientations nationales pour le traitement du paludisme ont été basées sur les informations relatives aux taux d'échec thérapeutique des monothérapies et l'efficacité relative des combinaisons thérapeutiques.

Deux combinaisons à base d'artémisinine sont retenues pour le traitement des cas simples de paludisme en tenant compte des critères:

- d'efficacité thérapeutique,
- d'innocuité clinique,

- d'acceptabilité et observance du traitement,
- de rapport coût/ efficacité,
- d'aptitude à retarder la pharmaco-résistance,
- de disponibilité et de possibilité d'une utilisation géographique large.

Il s'agit de :

➤ ***Pour la prise en charge des cas de paludisme simple***

- la combinaison Artésunate + Amodiaquine (AS + AQ)
- la combinaison Artemether + Luméfantrine (AT + LU)

➤ ***Pour la prise en charge du paludisme grave et compliqué***

La quinine et l'artémether injectables sont retenus pour traiter les cas de paludisme grave et compliqué. Ces cas seront pris en charge après confirmation par le personnel de santé.

La prise en charge des cas de paludisme grave et compliqué chez les enfants de moins de 5 ans et la femme enceinte est gratuite.

Tout cas de paludisme chez la femme enceinte doit être considéré comme grave.

➤ ***Pour le traitement du pré transfert***

Les médicaments recommandés par la politique nationale sont :

- Artemether injectable
- Artesunate suppositoire
- Quinine

➤ ***Pour la prévention chez la femme enceinte***

La Sulfadoxine + Pyriméthamine (SP) est réservée en traitement préventif intermittent (TPI) [2].

2. LES CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT ET SON CONTROLE DE QUALITE

2.1. NOTIONS ESSENTIELLES SUR LE MEDICAMENT

2.1.1 Définition du médicament

D'après le code de la santé publique (1967), un médicament est « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques » [19].

2.1.2 Les éléments constitutifs du médicament

Le médicament est constitué de trois éléments principaux :

- **Principe actif**

C'est une 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.

- **Excipient ou adjuvant**

C'est une substance ou mélange de substances inactives par elles-mêmes sur la maladie qui utilisée dans la formulation, facilite la préparation et l'emploi du médicament. L'excipient en outre peut jouer un rôle important dans la libération du principe actif à partir du médicament et par là modifier son activité thérapeutique.

- **Conditionnement ou emballage**

Il existe deux types :

- **Le conditionnement primaire** : c'est un élément important du médicament car il joue un rôle de protection c'est-à-dire isole et conserve le médicament dans le temps. Il peut avoir un rôle fonctionnel en facilitant l'emploi du médicament.

- **Le conditionnement secondaire** : il permet la manipulation et le transport du médicament (ex : boîte de blister, carton), ainsi qu'un rôle d'identification et d'information pour le malade.

2.1.3 Lot et numéro de lot

- **Lot** : c'est la quantité d'un médicament qui est fabriquée au cours d'un cycle donné de fabrication. La qualité essentielle d'un lot de fabrication est son homogénéité.

- **Numéro de lot** : c'est la désignation (imprimée sur l'étiquette d'un médicament sous forme de chiffres et/ou de lettres) qui identifie le lot et permet de retrouver et de vérifier toute la série d'opérations, y compris celles de fabrication et de contrôle qui ont abouti à sa production [20].

2.1.4 Médicaments essentiels

Les médicaments essentiels sont ceux qui satisfont aux besoins de la majorité de la population en matière de soins de santé; ils doivent donc être disponibles à tout moment, en quantité suffisante, sous la forme pharmaceutique appropriée, et à un prix accessible pour les individus et la communauté. Ce concept est par définition souple et adaptable à de nombreuses situations; c'est à chaque pays qu'il incombe de déterminer quels sont les médicaments qu'il considère comme essentiels [21].

2.1.5 Génériques et contrefaçons

Générique : c'est un médicament identique par sa composition, sa forme pharmaceutique et son dosage unitaire à un médicament déjà présent sur le marché 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 [8].

Contrefaçon : la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (1992) précise qu'un médicament contrefait est un médicament qui est délibérément et frauduleusement muni d'une étiquette n'indiquant pas son identité et/ou son origine véritable [22].

La contrefaçon peut viser une spécialité de référence (produit de marque) ou un médicament générique. Elle peut se manifester sous différentes formes : présentation et/ou composition identique ; composition différente (absence, sous-dosage ou surdosage de principe actif, présence d'ingrédients nocifs) ; conditionnement falsifié (emballage contrefait, permettant par exemple de « repousser » la date de péremption de médicaments périmés).

2.1.6 Dénomination Commune Internationale (D. C. I)

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 [23].

2.1.7 Spécialité ou nom de marque

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

2.1.8 Formes galéniques

❖ Comprimés

Ce sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou de plusieurs substances actives, ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Les comprimés sont destinés à la voie orale ou vaginale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration [24].

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

- les comprimés non enrobés ;
- les comprimés enrobés ;
- les comprimés effervescents ;
- les comprimés solubles ;
- les comprimés dispersibles ;
- les comprimés gastro-résistants ;
- les comprimés à libération modifiée.

❖ Gélules

Les capsules à enveloppe dure ou gélules comportent une enveloppe constituée de deux parties cylindriques préfabriquées ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique. Les deux parties s'emboîtent l'une dans l'autre. Le contenu de ces capsules est généralement sous forme solide (poudres ou granules) ; dans certains cas, il peut se présenter sous la forme de poudre encapsulée ou de micro granules [25].

❖ Préparations injectables

Ce sont des solutions ou des dispersions (émulsions ou suspensions) stériles et apyrogènes d'un ou plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié [25].

❖ **Suspensions buvables**

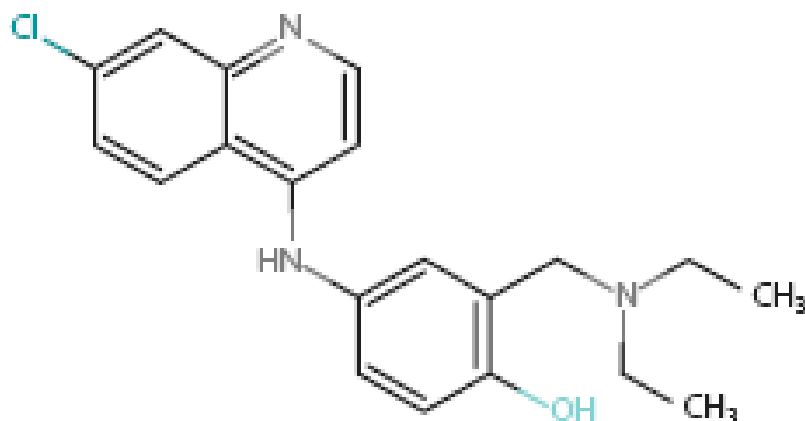
C'est une dispersion d'un solide insoluble ou pratiquement insoluble, finement divisé dans un liquide destiné à la voie orale [7].

2.2 LES MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES ETUDIES

Les molécules étudiées sont les suivantes : Amodiaquine, Quinine, Combinaisons Artésunate - Amodiaquine, Arteméter - Luméfantrine et Sulfadoxine - Pyriméthamine.

❖ **Amodiaquine**

- **Structure chimique :**



4-[(7-chloro-4-quinolinyl)amino]-2-[(diethylamino)]methylphenol

- **Poids moléculaire :** 355,9 (C₂₀H₂₂ClN₃O)

L'amodiaquine est une amino-4-quinoléine (base de Mannich) dont le mode d'action est analogue à celui de la chloroquine. Elle est efficace contre certaines souches de *P. falciparum* chloroquinorésistantes, même s'il existe une résistance croisée.

- **Formulations**

La molécule existe sous forme de comprimés contenant 200 mg ou 153,1 mg d'amodiaquine base sous forme de chlorhydrate.

- **Pharmacocinétique**

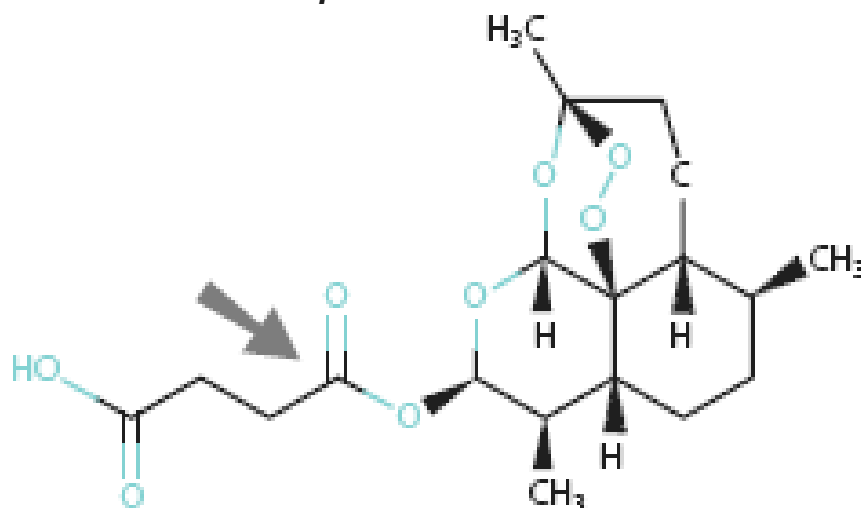
Le chlorhydrate d'amodiaquine est rapidement absorbé au niveau des voies digestives. Il est rapidement métabolisé dans le foie en déséthylamodiaquine, son métabolite actif qui assure presque complètement l'effet antipaludique. On ne dispose pas de suffisamment de données sur la demi-vie d'élimination plasmatique terminale de la déséthylamodiaquine.

- **Toxicité**

Les effets indésirables de l'amodiaquine sont semblables à ceux de la chloroquine. L'amodiaquine provoque moins de prurit et a un goût plus agréable que la chloroquine, mais elle est associée à un risque plus élevé d'agranulocytose et, dans une moindre mesure, d'hépatite lorsqu'elle est utilisée pour la prophylaxie. Le risque d'une réaction indésirable grave suite à son usage prophylactique (qui n'est plus recommandé) semble se situer entre 1 pour 1000 (1/1000) et 1 pour 5000 (1/5000). On ignore si ces risques sont moindres lorsque l'amodiaquine est utilisée pour traiter un accès palustre. Après surdosage, l'effet cardiotoxique semble être moins fréquent qu'avec la chloroquine. Avec des doses importantes d'amodiaquine, on a rapporté des cas de syncope, de spasticité, de convulsions et de mouvements involontaires.

❖ **Artésunate**

- **Structure chimique :**



Butanedioic acid mono [(3R,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-decahydro-3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12-pyrano[4,3-j]-1,2-benzodioxepin-10-yl]ester

- **Poids moléculaire :** 384,4 (C₁₉H₂₈O₈)

L'artésunate est le sel sodique de l'hémisuccinate d'artémisinine, un ester. Il est soluble dans l'eau mais peu stable en solution aqueuse à pH neutre ou acide. Dans la forme injectable, on prélève l'acide artésuniqué dans une solution de bicarbonate de sodium pour former de l'artésunate sodique immédiatement avant l'injection. L'artésunate peut être administré par voie orale, rectale, intramusculaire ou intraveineuse.

- **Formulations**

L'artésunate existe sous forme de :

- Comprimés contenant 50 mg ou 200 mg d'artésunate de sodium.
- Ampoules : pour injection intramusculaire ou intraveineuse, contenant

60 mg d'acide artésuniqu anhydre, avec une ampoule séparée d'une solution de bicarbonate de sodium à 5%.

- Suppositoires contenant 100 mg ou 400 mg d'artésunate de sodium.
- Combinaison d'artésunate et d'amodiaquine.

- **Pharmacocinétique**

L'artésunate est rapidement absorbé, les pics de concentrations plasmatiques survenant au bout de 1 heure et demie, 2 heures et une demi-heure après administration orale, rectale et intramusculaire, respectivement. Il est presque entièrement métabolisé en dihydroartémisinine, son métabolite actif. L'élimination de l'artésunate est très rapide et l'activité antipaludique est déterminée par l'élimination de la dihydroartémisinine (demi-vie d'environ 45 minutes). On ignore quelle est l'importance de sa fixation aux protéines.

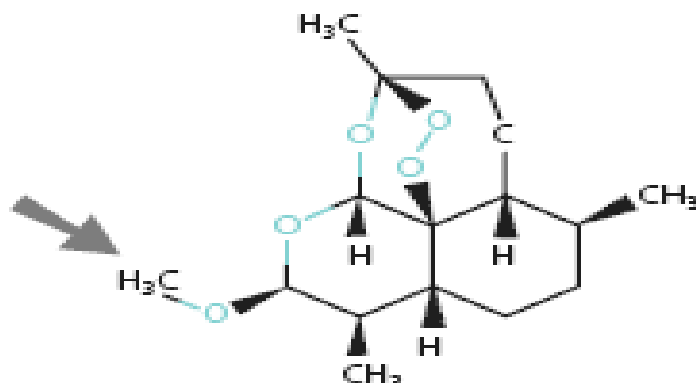
Aucune modification des doses n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

- **Toxicité**

Identique à celle de l'artémisinine.

❖ **Arteméther**

- **Structure chimique :**



(3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-decahydro-10-methoxy-3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12H-pyrano[4,3-j]-1,2-benzodioxepin

- **Poids moléculaire :** 298,4 (C₁₆H₂₆O₅)

L'artéméther est le méthyléther de la dihydroartémisinine. Il est davantage soluble dans les lipides que l'artémisinine ou que l'artésunate. Il peut être administré en solution pour injection intramusculaire à base d'huile ou par voie orale. Il est également formulé avec de la luméfantine (précédemment connue sous le nom de benflumétol) pour un traitement associé.

- **Formulations**

Cette molécule se présente sous forme de :

- Gélules contenant 40 mg d'artéméther.
- Comprimés contenant 50 mg d'artéméther.
- Ampoules de solution injectable pour voie intramusculaire contenant 80 mg d'artéméther dans 1 ml de solution pour les adultes, ou 40 mg d'artéméther dans 1 ml de solution pour l'usage pédiatrique.

En formulation associée avec la luméfantrine :

- Comprimés contenant 20 mg d'artéméther et 120 mg de luméfantrine.

- **Pharmacocinétique**

Le pic des concentrations plasmatiques est obtenu au bout de 2 à 3 heures après administration orale. Après injection intramusculaire, l'absorption est très variable, surtout chez les enfants dont la perfusion périphérique n'est pas optimale : le pic des concentrations plasmatiques se produit en général au bout d'environ 6 heures, mais l'absorption est lente et irrégulière, de sorte que dans certains cas, il n'est obtenu qu'au bout de 18 heures ou plus.

L'artéméther est métabolisé en dihydroartémisinine, son métabolite actif.

Après administration intramusculaire, l'artéméther prédomine, tandis qu'après administration orale c'est la dihydroartémisinine qui prévaut.

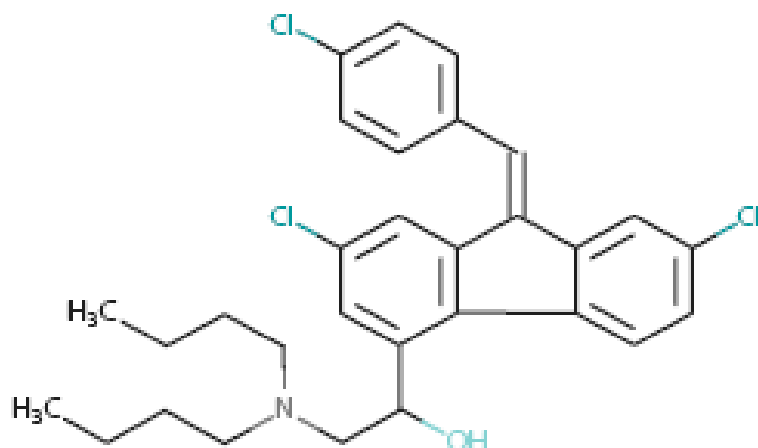
La biotransformation se fait par l'intermédiaire de l'iso-enzyme CYP3A4 du cytochrome P450. L'auto-induction du métabolisme est moindre qu'avec l'artémésinine. L'artéméther est fixé à 95% aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie d'élimination est d'environ une heure, mais après administration intramusculaire, la phase d'élimination est prolongée du fait de la poursuite de l'absorption. Aucune modification des doses n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

- **Toxicité**

Chez toutes les espèces animales testées, l'artéméther et l'artémotil administrés par voie intramusculaire provoquent un type particulier et inhabituel de lésions neuronales au niveau de certains noyaux des tronc cérébraux. Sa neurotoxicité chez les animaux d'expérience est liée aux concentrations sanguines prolongées qui font suite à son administration intramusculaire, puisqu'elle est beaucoup moins fréquente avec les mêmes doses administrées par voie orale, ou avec des doses analogues de médicaments solubles dans l'eau comme l'artésunate. Les études cliniques, neurophysiologiques et anatomopathologiques effectuées chez l'homme n'ont montré aucun résultat de ce type dans le cadre de l'usage thérapeutique de ces composés. La toxicité est par ailleurs semblable à celle de l'artémisinine.

❖ **Luméfantrine (benflumétol)**

- **Structure chimique :**



2-(dibutylamino)-1-[(9Z)-2,7-dichloro-9-(4-chlorobenzylidene)-9H-fluoren-4-yl]
ethanol

- **Poids moléculaire** : 528,9 (C₃₀H₃₂Cl₃NO)

La luméfántrine appartient au groupe des amino-alcools qui comprend également la quinine, la méfloquine et l'halofantrine. Elle a le même mécanisme d'action. La luméfántrine est un dérivé racémique du fluor mis au point en Chine. Elle n'est disponible que sous forme de préparation pour voie orale dans laquelle elle est associée à de l'artéméther. Cette CTA est très efficace contre *P. falciparum* multirésistant.

- **Formulation**

Uniquement disponible sous forme de préparation orale dans laquelle elle est associée à de l'artéméther :

- Comprimés contenant 20 mg d'artéméther et 120 mg de luméfántrine.

- **Pharmacocinétique**

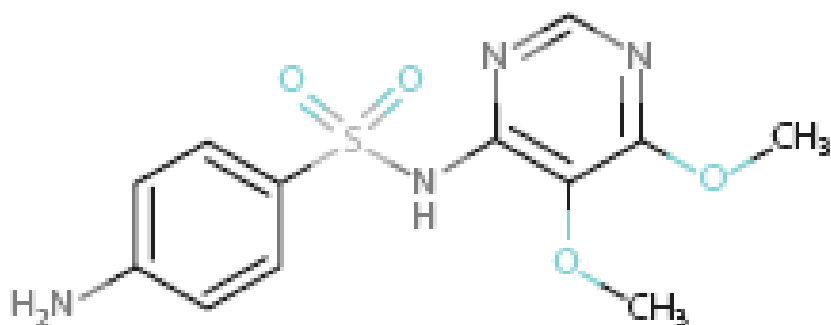
La biodisponibilité orale est variable et hautement dépendante de l'administration concomitante d'aliments gras. L'absorption augmente de 108% après un repas et est plus lente chez les malades présentant un accès palustre aigu que chez les convalescents. Le pic des concentrations plasmatiques s'observe environ 10 heures après administration. Sa demi-vie d'élimination terminale est d'environ 3 jours.

- **Toxicité**

Malgré des similitudes de structure et de propriétés pharmacocinétiques avec l'halofantrine, la luméfántrine n'a aucune autre toxicité importante. En réalité, ce médicament semble être remarquablement bien toléré. Les effets secondaires signalés sont en général bénins : nausées, inconfort abdominal, céphalées et vertiges et sont impossibles à distinguer des symptômes de l'accès palustre aigu.

❖ **Sulfadoxine**

- **Structure chimique** :



4-amino-N-(5,6-dimethoxy-4-pyrimidinyl) benzenesulfonamide

- **Poids moléculaire** : 310,3 (C₁₂H₁₄N₄O₄S)

La sulfadoxine est un sulfamide qui s'élimine lentement. Elle est très légèrement soluble dans l'eau. Les sulfamides sont des analogues structurels et des antagonistes de l'acide *p*-aminobenzoïque agissant par compétition. Ce sont des inhibiteurs compétitifs de la dihydroptéroate-synthétase, enzyme bactérienne responsable de l'incorporation de l'acide *p*-aminobenzoïque dans la synthèse de l'acide folique.

- **Formulations**

La sulfadoxine est utilisée en association fixe de 20 parties de sulfadoxine pour 1 partie de pyriméthamine et peut être administrée par voie orale ou intramusculaire sous forme de :

- comprimés contenant 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine;
- ampoules contenant 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine dans 2,5 ml de solution pour injection intramusculaire.

- **Pharmacocinétique**

La sulfadoxine est rapidement absorbée au niveau des voies digestives. Le pic des concentrations sanguines se produit au bout de 4 heures après administration orale. Sa demi-vie d'élimination terminale est de 4 à 9 jours. Près de 90 à 95% de la sulfadoxine se fixent aux protéines plasmatiques. Elle est très largement distribuée dans les tissus et les liquides organiques, passe dans la circulation fœtale et on en retrouve dans le lait maternel. Elle est principalement excrétée telle quelle dans les urines.

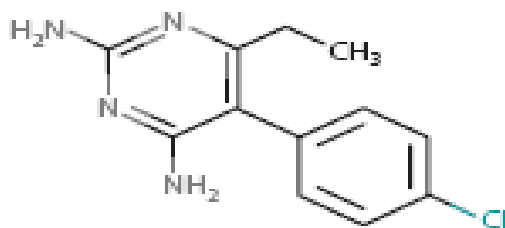
- **Toxicité**

La sulfadoxine partage le profil des effets indésirables des autres sulfamides, mais peut provoquer des réactions allergiques graves à cause de son élimination lente. Nausées, vomissements, anorexie et diarrhée peuvent apparaître. Une crystallurie provoquant des douleurs lombaires, une hématurie et une oligurie sont rares si on la compare à d'autres sulfamides plus rapidement éliminés.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent toucher différents organes. Les manifestations cutanées peuvent être graves et comprennent : prurit, réactions de photosensibilité, érythrodermie, érythème noueux, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et syndrome de Stevens-Johnson. Le traitement par la sulfadoxine doit être interrompu chez tout malade présentant une éruption cutanée à cause du risque de réactions allergiques graves. L'hypersensibilité à la sulfadoxine peut également provoquer une néphrite interstitielle, des douleurs lombaires, une hématurie et une oligurie. Celles-ci sont dues à la formation de cristaux dans les urines (crystallurie) et peuvent être évitées en hydratant bien le malade de façon à maintenir un débit urinaire important. Les autres réactions indésirables signalées sont les suivantes : hypoglycémie, ictère du nouveau-né, méningite à liquide clair, somnolence, fatigue, céphalées, ataxie, vertiges, convulsions, neuropathies, psychose et entérocolite ucomembraneuse.

❖ **Pyriméthamine**

- **Structure chimique :**



5-(4-chlorophenyl)-6-ethyl-2,4-pyriminediamine

- **Poids moléculaire :** 248,7 (C₁₂H₁₃ClN₄)

La pyriméthamine est une diaminopyrimidine utilisée en association avec un sulfamide, en général la sulfadoxine ou la dapsonne. Elle exerce son activité antipaludique en inhibant la dihydrofolate réductase plasmodiale et en bloquant ainsi indirectement la synthèse des acides nucléiques chez l'hématozoaire.

C'est un schizontocide sanguin d'action lente qui peut également être actif contre les formes pré-érythrocytaires et qui inhibe le développement des sporozoïtes chez le moustique vecteur. Elle est efficace contre les quatre types de paludisme rencontrés chez l'homme, même si une résistance est apparue rapidement. La pyriméthamine est également employée dans le traitement de la toxoplasmose et de l'isosporese, ainsi qu'à titre prophylactique contre la pneumopathie à *Pneumocystis carinii*. La pyriméthamine n'est plus utilisée seule comme antipaludique ; elle n'est utilisée qu'en association synergique avec des sulfamides d'élimination lente pour le traitement (sulfadoxine, sulfalène) ou avec la dapsonne pour la prophylaxie.

- Formulations

La pyriméthamine est actuellement principalement employée dans des associations fixes avec des sulfamides s'éliminant lentement, par exemple 20 parties de sulfadoxine pour 1 partie de pyriméthamine, association pour laquelle il existe des formulations pour voie orale et parentérale sous forme de :

- comprimés contenant 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine;
- ampoules contenant 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine dans 2,5 ml de solution injectable pour voie intramusculaire.

- Pharmacocinétique

La pyriméthamine est presque complètement absorbée au niveau des voies digestives et le pic des concentrations plasmatiques se produit 2 à 6 heures après l'ingestion orale. Elle se concentre principalement dans les reins, les poumons, le foie et la rate et près de 80 à 90% de la pyriméthamine se fixent aux protéines plasmatiques. Elle est métabolisée dans le foie et lentement excrétée par les reins. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 4 jours. La pyriméthamine franchit les barrières hémato-encéphalique et placentaires et on la retrouve dans le lait maternel. L'absorption de la préparation intramusculaire est incomplète et n'est pas suffisamment fiable pour qu'on puisse recommander cette formulation.

- Toxicité

La pyriméthamine est généralement bien tolérée. Son administration pendant des périodes prolongées peut provoquer une dépression de l'hématopoïèse due à son interférence avec le métabolisme de l'acide folique. Des éruptions cutanées et des réactions d'hypersensibilité peuvent également se produire.

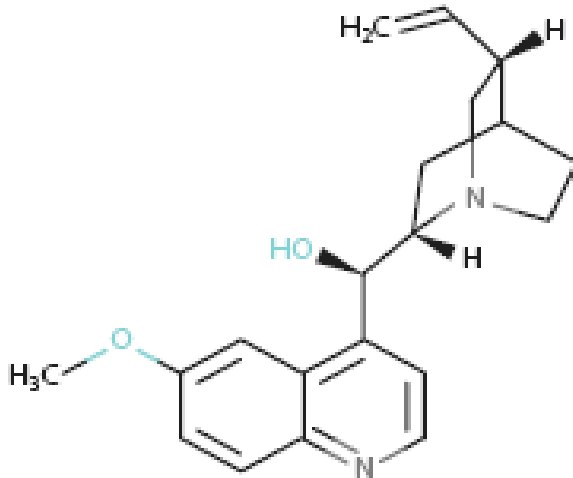
Des doses plus importantes peuvent provoquer des symptômes digestifs tels qu'une glossite décapillante, des douleurs abdominales et des vomissements, des effets hématologiques, notamment une anémie mégaloblastique, une leucopénie, une thrombopénie et une pancytopénie et des effets sur le système nerveux central : céphalées et vertiges.

Un surdosage aigu de pyriméthamine peut provoquer des effets gastro-intestinaux et une stimulation du système nerveux central avec vomissements, excitabilité et convulsions, qui peuvent être suivis d'une tachycardie, d'une dépression respiratoire, d'un collapsus cardiovasculaire et du décès du patient.

En cas de surdosage, on appliquera un traitement de soutien.

❖ Quinine

- **Structure chimique :**



(8 α , 9R)-6'-Methoxycinchonan-9-ol trihydrate

- **Poids moléculaire :** 324,4 (C₂₀H₂₄N₂O₂)

La quinine est un alcaloïde tiré de l'écorce du *Cinchona* (quinquina). Quatre alcaloïdes antipaludiques peuvent être tirés de cette écorce : la quinine (alcaloïde principal), la quinidine, la cinchonine et la cinchonidine. La quinine est le stéréoisomère L de la quinidine. La quinine agit principalement sur les trophozoïtes mûrs et n'empêche pas la séquestration ni le développement ultérieur des stades annulaires circulants de *P. falciparum*. Comme les autres antipaludiques ayant la même structure, la quinine tue également les stades sexués de *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*, mais pas les gamétocytes parvenus à maturité de *P. falciparum*.

Elle ne tue pas les stades pré-érythrocytaires des plasmodies. On pense que les mécanismes de son action antipaludique passent par l'inhibition de la détoxification de l'hème parasite dans la vacuole nutritive, mais ils ne sont pas bien élucidés

- **Formulations**

Cette molécule existe sous forme de :

- Comprimés de chlorhydrate de quinine, de dichlorhydrate de quinine, de sulfate de quinine et de bisulfate de quinine contenant respectivement 82% ; 82% ; 82,6% et 59,2% de quinine base.
- Solutions injectables de chlorhydrate de quinine, de dichlorhydrate de quinine et de sulfate de quinine contenant respectivement 82%, 82% et 82,6% de quinine base.

- Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de la quinine sont nettement altérées par l'infestation palustre, avec des réductions dans le volume de distribution apparent et l'élimination proportionnelles à la gravité de la maladie.

Chez l'enfant de moins de 2 ans atteint de paludisme grave, les concentrations sont légèrement plus élevées que chez les enfants plus âgés et les adultes.

Rien ne permet de penser qu'on soit en présence d'une cinétique dose dépendante.

La quinine est rapidement et presque complètement absorbée au niveau des voies digestives et le pic des concentrations plasmatiques survient 1 à 3 heures après administration orale du sulfate ou du bisulfate.

Elle est bien absorbée après injection intramusculaire en cas de paludisme grave. La liaison aux protéines plasmatiques, principalement à l'alpha 1-glycoprotéine acide, est de 80% chez les sujets en bonne santé, mais s'élève jusqu'à près de 90% chez les sujets impaludés. La quinine est largement distribuée dans tout l'organisme, y compris dans le liquide céphalorachidien (2 à 7% des valeurs plasmatiques), le lait maternel (environ 30% des concentrations plasmatiques maternelles) et le placenta. Elle est entièrement métabolisée dans le foie par l'intermédiaire de l'iso-enzyme CYP3A4 du cytochrome P450 et l'élimination des métabolites plus polaires est principalement rénale. La 3-hydroxyquinine, qui est le métabolite initial, est responsable d'environ 10% de l'activité antipaludique de la quinine, mais peut s'accumuler en cas d'insuffisance rénale. L'excrétion est augmentée dans les urines acides. La demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 11 heures chez les sujets en bonne santé, de 16 heures dans les accès palustres simples et de 18 heures en cas de paludisme grave. On retrouve de petites quantités de quinine dans la bile et la salive.

- Toxicité

L'administration de quinine ou de ses sels provoque régulièrement un complexe de symptômes connus sous le nom de cinchonisme, caractérisé dans sa forme bénigne par un acouphène, une altération de l'audition des aigus, des céphalées, des nausées, des vertiges et une dysphorie, parfois accompagnés de troubles de la vision. Les manifestations plus graves comprennent des vomissements, des douleurs abdominales, des diarrhées et d'importants vertiges. Les réactions d'hypersensibilité à la quinine vont de l'urticaire, du bronchospasme, des bouffées vasomotrices accompagnées de fièvre jusqu'au syndrome hémolytique et urémique engageant le pronostic vital, en passant par une thrombopénie à médiation anticorps et une anémie hémolytique. Une hémolyse massive avec insuffisance rénale (fièvre bilieuse hémoglobinurique) a été reliée épidémiologiquement et historiquement à la quinine, mais son étiologie reste mal connue. L'effet indésirable le plus

important au cours du traitement du paludisme grave est une hypoglycémie hyperinsulinémique. Elle est particulièrement fréquente pendant la grossesse (50% des femmes atteintes de paludisme grave en fin de grossesse et traitées par la quinine). Les injections intramusculaires de dichlorhydrate de quinine sont acides (pH 2) et douloureuses, entraînant une nécrose en foyer et dans certains cas la formation d'un abcès et, dans les zones d'endémie, elles sont souvent à l'origine d'une paralysie du nerf sciatique. Une hypotension et un arrêt cardiaque peuvent résulter d'une injection intraveineuse rapide. La quinine ne doit être administrée qu'en perfusion intraveineuse, jamais en injection. Le surdosage de quinine peut être à l'origine d'une toxicité oculaire, notamment d'une cécité due à sa toxicité rétinienne directe et d'une cardiotoxicité et peut donc être mortel. Les effets cardiotoxiques sont moins fréquents qu'avec la quinidine et comprennent des troubles de la conduction, des arythmies, un angor, une hypotension conduisant à un arrêt cardiaque et à un collapsus circulatoire. Le traitement est essentiellement un traitement de soutien, l'attention étant portée sur le maintien de la tension artérielle, de la glycémie et de la fonction rénale et au traitement des arythmies [14].

2.3 CONTROLE DE QUALITE DES MEDICAMENTS

2.3.1 La Notion de qualité des médicaments

La désignation qualité appliquée à un médicament exige qu'il contienne la quantité de chaque principe actif inscrite sur l'étiquette dans les limites applicable dans ses spécifications :

- qu'il contienne cette quantité dans chaque zone unitaire;
- qu'il soit exempt de substances étrangères;
- qu'il maintienne son dosage, sa biodisponibilité thérapeutique, son apparence jusqu'à l'utilisation;
- qu'après administration, il libère le principe actif avec une entière biodisponibilité [26].

2.3.2 Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (B.P.F)

Il s'agit des éléments de l'assurance qualité. Les B.P.F garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon les normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché. Les BPF visent principalement à diminuer les risques, inhérents à toute production pharmaceutique, qui ne peuvent être complètement éliminés par le contrôle des produits finis. Ces risques sont essentiellement de deux types :

- contamination croisée (en particulier par des contaminants inattendus) ;
- confusions dues à des erreurs d'étiquetage des récipients [27].

2.3.3 Autorisation de mise sur le marché

L'AMM donne des renseignements permettant de contrôler la qualité, l'efficacité et l'innocuité d'un produit. Elle informe sur : la composition et la formulation détaillée du produit, l'identification de ses principes actifs, l'interchangeabilité chimique, le conditionnement, la durée de conservation et l'étiquetage [7].

2.3.4 Le Contrôle de qualité des médicaments

Tel que défini par les bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques (B.P.F), le contrôle de la qualité est la partie des BPF qui concerne l'échantillonnage, l'établissement des spécifications et 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 ne sont pas libérées en vue de leur utilisation, ni les produits finis, en vue de la vente ou de la distribution avant que leur qualité ait été jugée satisfaisante.

Le contrôle de qualité est une activité de l'entreprise qui a pour mission d'accepter (ou refuser) un lot de médicaments en l'autorisant ainsi à quitter l'entreprise pour parvenir à ses différents utilisateurs [28].

2.3.5 Objectif du contrôle de qualité

L'objectif recherché dans le contrôle de qualité des médicaments, particulièrement des antipaludiques est de vérifier la fiabilité de ces médicaments afin de contribuer à la lutte contre le paludisme.

2.4 TECHNIQUES D'ANALYSES DES MEDICAMENTS

2.4.1 Contrôle de l'étiquetage

Toutes les préparations pharmaceutiques doivent être conformes aux normes d'étiquetage spécifiées dans les bonnes pratiques de fabrication.

Les indications suivantes doivent figurer sur l'étiquette du récipient :

- nom du médicament ;
- nom du ou des principe (s) actif (s) ;
- quantité du ou des principe (s) actif (s) présente dans chaque comprimé et nombre de comprimés dans le récipient ; la quantité du ou des principe (s) actif (s) présente dans un volume correspondant à une unité de prise et de volume contenu dans le récipient ;
- numéro de lot attribué par le fabricant;
- date de péremption et, s'il y a lieu, date de fabrication ;
- conditions particulières de conservation ou précautions à prendre lors de la manipulation ;
- nom et adresse du fabricant [29].

2.4.2 Essais

Ces essais ont été faits en utilisant les pharmacopées, précisément la pharmacopée européenne.

2.4.2.1 Uniformité de masse

- **Mode opératoire**

- Cas des comprimés : Peser individuellement 20 unités ou pour les préparations unidoses présentées en récipients individuels, le contenu de 20 unités prélevées au hasard et déterminer 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 ci-dessous.

- **Uniformité de masse pour comprimés**

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecart en pourcentage	Nombre de comprimés
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	Moins de 80 mg	± 10,0	Minimum 18
		± 20,0	Maximum 2
	80-250 mg	± 7,5	Minimum 18
		± 15,0	Maximum 2
	Plus de 250 mg	± 05,0	Minimum 18
		± 10,0	Maximum 2

Dans le cas des gélules, on opère comme suit :

- Peser une gélule pleine.
- Sans perdre de fragments de l'enveloppe, ouvrir la gélule et la vider aussi complètement que possible.
- Peser l'enveloppe et calculer la masse du contenu par différence.
- Répéter l'opération sur 19 autres gélules [30].

- **Uniformité de masse pour gélule et poudre**

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecart en pourcentage	Nombre de comprimés
Gélules, granulés non enrobés et poudre (en unité de prise)	Moins de 300 mg	± 10,0	Minimum 18
		± 20,0	Maximum 2
	Plus de 300 mg	± 7,5	Minimum 18
		± 15,0	Maximum 2

2.4.2.2 Volume moyen

Cet essai s'applique aux préparations liquides (solutions, émulsions et suspensions) et semi-solides conditionnées.

- **Préparations liquides**

Videz un récipient aussi complètement que possible et déterminez, selon le cas, la masse ou le volume de son contenu.

Dans le cas des émulsions et des suspensions, agitez le récipient avant la détermination. Le résultat obtenu n'est pas inférieur à la valeur indiquée sur l'étiquette.

- **Préparations semi-solides**

Videz un récipient aussi complètement que possible et déterminez la masse ou le volume de son contenu. Le résultat obtenu n'est pas inférieur à la valeur indiquée sur l'étiquette [30].

2.4.2.3 Test de désagrégation

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés et des gélules à se désagréger en milieu liquide, dans le temps prescrit. En utilisant l'appareil de désagrégation dans les conditions expérimentales, la désagrégation est considérée comme atteinte lorsque :

- il n'y a plus de résidu sur la grille, ou
- s'il subsiste un résidu, ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné, ou

- 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 (gélules).

Le temps de désagrégation doit être comme l'indique le tableau ci-dessous [30].

- **Temps maximal de désagrégation**

Formes pharmaceutiques	Temps en minutes
Comprimés enrobés	Inférieur ou égal à 60
Comprimés non enrobés	Inférieur ou égal à 15
Comprimés pelliculés	Inférieur ou égal à 30
Gélules	Inférieur ou égal à 30

2.4.2.4 Détermination du pH

- Versez environ 50ml de la solution tampon, pH 4,0 dans un bêcher.
- Insérez l'électrode dans la solution tampon.
- Tournez l'interrupteur du pH-mètre à la position auto et notez la lecture.
- Ajustez l'interrupteur pour lire pH 4,0.
- Répétez cette procédure avec la solution pH 10,0.
- Mesurez environ 50ml d'échantillon dans un bêcher et immergez l'électrode dans la solution.
- Mesurez le pH de la solution en allumant le pH-mètre et notez la lecture.
- Après les mesures, rincez l'électrode avec de l'eau distillée [8].

2.4.2.5 Limpidité et couleur de solution

- Limpidité de solution :

Dans les 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 analyser et la suspension appropriée de référence fraîchement préparée de façon que les tubes à essai, soient remplis à une profondeur de 40mm. 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. La diffusion de la lumière doit se faire de manière que la suspension de référence I puisse être rapidement distinguée de celle de l'eau et de la référence II.

- Couleur de la solution :

Méthode I

Utilisant les tubes à essai identiques de verre neutre, sans couleur et transparent de 12 mm de diamètre extérieur, comparer 2,0 ml du liquide à examiner avec 2,0 ml d'eau ou du solvant ou des couleurs dans la lumière du jour diffuse, regardant horizontalement contre un fond blanc.

Méthode II

Utilisant des tubes à essai identiques de verre neutre, sans couleur et transparent, à fond plat et un diamètre interne de 15 à 25 mm, comparer une couche de 40 mm du liquide à examiner avec une couche de 40mm d'eau ou de solvant ou de la solution de référence prescrite dans la monographie. Examiner les colonnes de liquide dans la lumière du jour diffuse en observant vers le bas dans l'axe vertical des tubes contre un fond blanc [30].

2.4.3 Dosage des médicaments

2.4.3.1 Dosage par spectrophotométrie dans l'UV-visible

Principe :

La **spectrophotométrie** est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'**absorbance** ou la densité optique d'une **substance chimique** donnée en **solution**. Plus cette espèce est concentrée, plus elle absorbe la lumière dans les limites de proportionnalités énoncées par la **loi de Beer-Lambert**.

L'absorbance est une valeur positive. La **relation de Beer-Lambert** décrit que, à une longueur d'**onde** λ donnée, l'absorbance d'une solution est proportionnelle à la **concentration** des espèces de la solution et à la longueur du **trajet optique** (distance sur laquelle la lumière traverse la solution).

Alors, pour une **solution** limpide contenant une seule espèce absorbante :

$$A_{\lambda} = \varepsilon_{\lambda} l c$$
$$A = \log I / I_0$$

- A_{λ} est l'absorbance ou la **densité optique** (sans unité) de la solution pour une **longueur d'onde** λ ;
- c (en mol.m⁻³) est la concentration de l'espèce absorbante ;
- l (en m) est la longueur du **trajet optique** ;

- ϵ_{λ} (en $\text{mol}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$) est le coefficient d'extinction molaire de l'espèce absorbante en solution. Il rend compte de la capacité de cette espèce à absorber la lumière, à la longueur d'onde λ [31] ;
- I est l'intensité incidente ;
- I_0 est l'intensité émergente.

Le domaine du spectre ultraviolet utilisable en analyse s'étend environ de 190 à 400 nm. Le domaine du spectre visible s'étend environ de 400 à 800 nm.

L'analyse spectrophotométrique est fondée sur l'étude de l'absorption de la lumière par une substance, en fonction de la variation de sa concentration. On détermine la concentration d'une substance en mesurant l'absorption relative de la lumière par rapport à celle d'une substance de concentration connue.

En analyse spectrophotométrique, on utilise une lumière monochromatique. Ces méthodes d'analyse sont intéressantes car elles permettent de travailler sur de faibles quantités de substances. Elles s'appliquent à un très grand nombre de dosages.

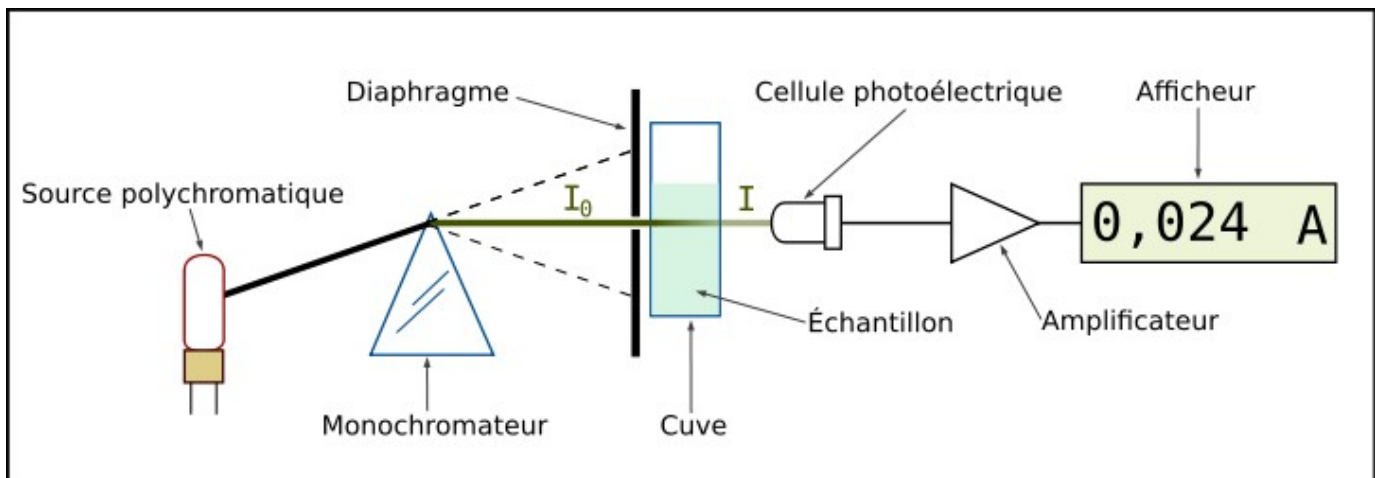


Figure 3 : schéma d'un spectrophotomètre à double faisceau

❖ Éléments constituant un spectrophotomètre UV / Visible

Un spectrophotomètre comprend 4 parties essentielles :

• source lumineuse

Elle est constituée par :

Une lampe à décharge au deutérium utilisée dans le domaine de 190 à 400 nm avec un maximum d'émission à 652,1nm.

Une lampe à filament de tungstène pour la région allant de 350 à 800 nm.

Une lampe à décharge au xénon utilisée dans le domaine UV et visible. Ce type de lampe est très énergétique. Elle fonctionne sous forme de flash, juste au moment de faire une mesure.

- **monochromateur**

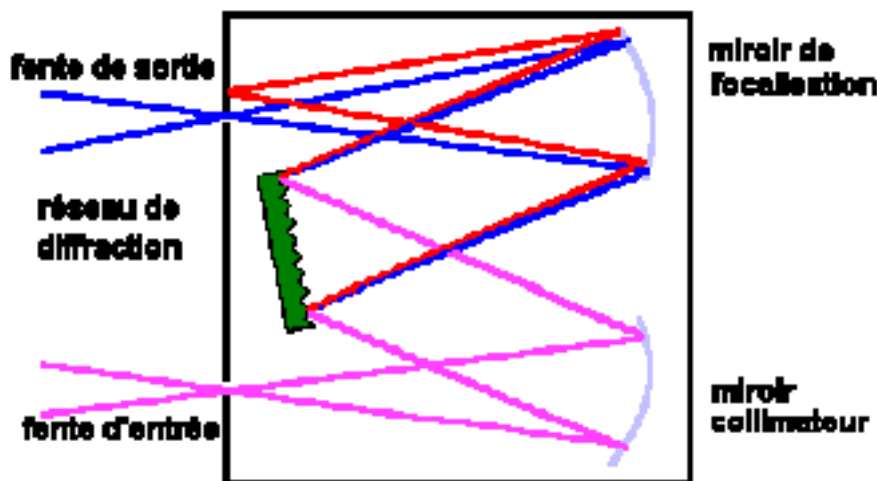


Figure 4 : monochromateur à réseau

L'élément de base est un prisme, un réseau ou un filtre coloré. Le rôle du monochromateur est d'isoler le rayonnement sur lequel on fait la mesure. Il est composé principalement d'un système dispersif, d'une fente d'entrée et d'une fente de sortie.

- **cuve**

Elle contient soit l'échantillon, soit la référence. La longueur de la cuve est définie (1, 2, 4 ou 5cm de trajet optique). Elle doit être transparente aux radiations d'étude. Par exemple en UV, les cuves sont en quartz, elles ne peuvent être ni en verre ni en plastique.

- **détecteur**

Lorsqu'un photon rencontre un semi-conducteur, il peut transférer un électron de la bande de valence (niveau énergétique bas) vers la bande de conduction (niveau énergétique haut) en créant une paire : électron - trou. Le nombre de paires électrons - trous est fonction de la quantité de lumière reçue par le semi-conducteur qui peut donc être utilisé en tant que détecteur optique [32].

2.4.3.2 Dosage chimique [33]

Principe d'un dosage :

Doser (ou titrer) une espèce chimique (molécule ou ion) en solution, c'est déterminer sa concentration molaire dans la solution considérée.

Dans le cas d'un dosage destructif ou direct, on utilise une réaction chimique.

On utilise une **solution titrante** contenant un **réactif titrant** choisi en fonction de l'espèce à doser.

Les solutions sont placées comme sur le schéma ci-contre :

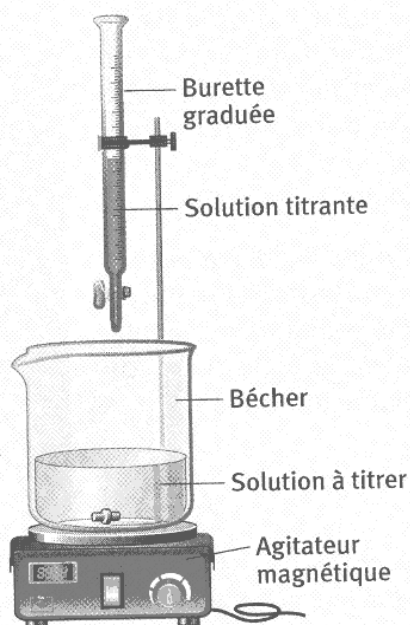


Figure 5 : Dosage chimique (titration)

2.4.3.3 Dosage par HPLC

Principe :

La chromatographie est une méthode de séparation des constituants d'un mélange même très complexe.

Il existe trois principaux types de chromatographie:

- la chromatographie en phase gazeuse (CPG)
- la chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP)
- la chromatographie sur couche mince (CCM).

Les deux premières méthodes peuvent être assez largement décrites par des théories communes. Dans les deux cas, un fluide appelé phase mobile parcourt un tube appelé colonne. Cette colonne peut contenir des "granulés" poreux (colonne remplie) ou être recouverte à l'intérieur d'un film mince (colonne capillaire). Dans les deux cas, la colonne contient la phase stationnaire. A l'instant initial, le mélange à séparer est injecté à l'entrée de la colonne où il se partage entre la phase stationnaire et la phase mobile.

Si la phase stationnaire a été bien choisie, les constituants du mélange, appelés généralement les solutés, sont inégalement retenus lors de la traversée de la colonne.

De ce phénomène appelé rétention il résulte que les constituants du mélange injecté se déplacent tous moins vite que la phase mobile et que leurs vitesses de déplacement sont différentes. Ils sont ainsi élués de la colonne les uns après les autres et donc séparés.

Un détecteur placé à la sortie de la colonne couplé à un enregistreur permet d'obtenir un tracé appelé chromatogramme. En effet, il dirige sur un enregistreur un signal constant appelé ligne de base en présence du fluide porteur seul ; au passage de chaque soluté séparé, il conduit dans le temps à l'enregistrement d'un pic.

Dans des conditions chromatographiques données, le "temps de rétention" (temps au bout duquel un composé est élué de la colonne et détecté), caractérise qualitativement une substance. L'amplitude de ces pics, ou encore l'aire limitée par ces pics et la prolongation de la ligne de base permet de mesurer la quantité de chaque soluté dans le mélange injecté.

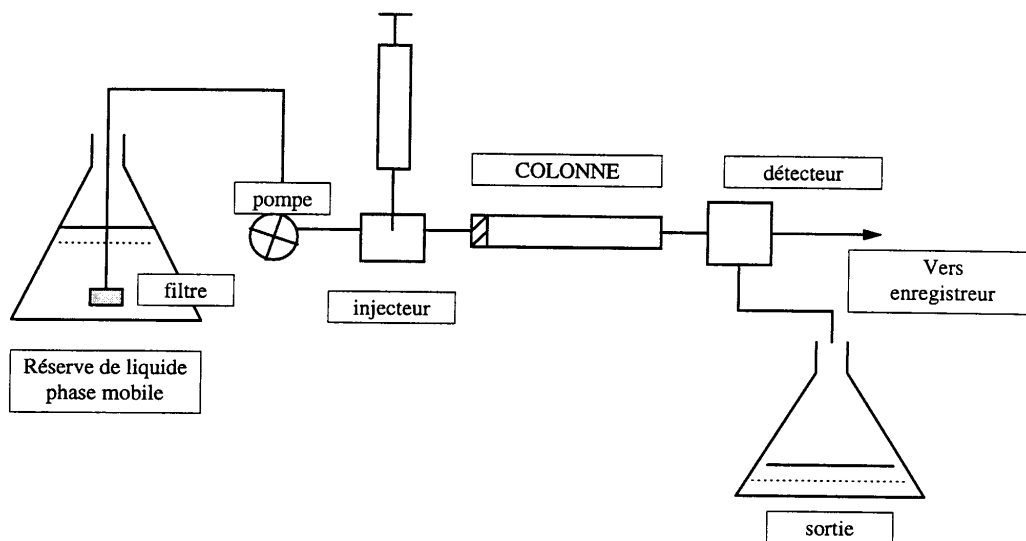


Figure 3 : principe de fonctionnement de l'HPLC

Les organes

a) Un réservoir de solvant (éluant) qui contient la phase mobile en quantité suffisante. Plusieurs flacons d'éluants (solvants de polarités différentes) sont disponibles pour pouvoir réaliser des gradients d'éluant (mélange de plusieurs solvants à des concentrations variables) à l'aide de la pompe doseuse.

b) La pompe : elle est munie d'un système de gradient permettant d'effectuer une programmation de la nature du solvant. Elle permet de travailler:

- en mode isocratique, c'est-à-dire avec 100% d'un même éluant tout au long de l'analyse.

- en mode gradient, c'est-à-dire avec une variation de la concentration des constituants du mélange d'éluants.

Les pompes actuelles ont un débit variable de quelques μl à plusieurs ml/min.

c) Vanne d'injection : c'est un injecteur à boucles d'échantillonnage. Il existe des boucles de différents volumes, nous utiliserons une boucle de $20\mu\text{l}$. Le choix du volume de la boucle se fait en fonction de la taille de la colonne et de la concentration supposée des produits à analyser. Le système de la boucle d'injection permet d'avoir un volume injecté constant, ce qui est important pour l'analyse quantitative.

d) La colonne : une colonne est un tube construit dans un matériau le plus possible inerte aux produits chimiques, souvent en inox ou en verre. Sa section est constante, de diamètre compris entre 4 et 20 mm pour des longueurs généralement de 15 à 30 cm. Au delà, les importantes pertes de charges exigeraient des pressions de liquide beaucoup trop élevées.

e) La phase stationnaire

- La phase normale: la phase normale est constituée de gel de silice. Ce matériau est très polaire. Il faut donc utiliser un éluant apolaire. Ainsi lors de l'injection d'une solution, les produits polaires sont retenus dans la colonne, contrairement aux produits apolaires qui sortent en tête.

L'inconvénient d'une telle phase, c'est une détérioration rapide au cours du temps du gel de silice, ce qui entraîne un manque de reproductibilité des séparations.

- La phase inverse: la phase inverse est majoritairement composée de silices greffées par des chaînes linéaires de 8 ou 18 atomes de carbones (C_8 et C_{18}). Cette phase est apolaire et nécessite donc un éluant polaire (ACN, MeOH, H_2O). Dans ce cas, ce sont les composés polaires qui seront élués en premier.

Contrairement à une phase normale, il n'y a pas d'évolution de la phase stationnaire au cours du temps et la qualité de la séparation est donc maintenue constante.

- La phase mobile : l'interaction plus ou moins forte entre la phase mobile et la phase stationnaire normale ou à polarité inversée se répercute sur les temps de rétention des solutés. La polarité de la phase stationnaire permet de distinguer deux situations de principe :

- si la phase stationnaire est polaire, on utilisera une phase mobile peu polaire, la chromatographie est dite en phase normale ;

- si la phase stationnaire est très peu polaire, on choisira une phase mobile polaire (le plus souvent des mélanges de méthanol ou d'acétonitrile avec de l'eau), c'est la chromatographie en phase inverse. En modifiant la polarité de la phase mobile, on agit sur les facteurs de rétention k des composés.

Les silices greffées conduisent en général à une perte importante de polarité. Avec une phase greffée, l'ordre d'élution est opposé à celui auquel on est habitué avec les phases normales. Ainsi avec un éluant polaire, un composé polaire migre plus vite qu'un composé apolaire. Dans ces conditions les hydrocarbures sont fortement retenus. On réalise des gradients d'élution en diminuant au cours de la séparation la polarité de l'éluant (ex : mélange eau /acétonitrile dont la concentration en acétonitrile va en croissant au cours de l'élution).

On peut, en mélangeant plusieurs solvants, ajuster le pouvoir d'élution de la phase mobile.

f) Détecteurs

Deux types de détecteurs sont classiquement utilisés :

* détecteur UV-visible : il mesure l'absorption de la lumière par le produit à la sortie de la colonne. Et opère à longueur d'onde constante, celle-ci ayant été fixée par l'opérateur. La lampe Deutérium est utilisée pour des longueurs d'ondes variant de 190-350 nm et la lampe à vapeur de mercure est utilisée à la longueur d'onde non variable de 254 nm. Pour que ce type de détecteur soit utilisable, il faut que :

- le produit à détecter absorbe la lumière à une longueur d'onde accessible à l'appareil, et que son coefficient d'absorption ϵ soit suffisamment grand ;

- la phase mobile n'absorbe pas la lumière à la longueur d'onde choisie par l'opérateur.

* réfractomètre : il mesure la variation de l'indice de réfraction du liquide à la sortie de la colonne. Cette mesure, extrêmement précise, dépend néanmoins de la température du liquide. On compare cet indice avec celui de la phase mobile pure : il y a donc une référence d'où le terme de variation de l'indice. Ce détecteur exclut les variations de la composition de la phase mobile ; il n'est donc possible de travailler qu'en mode isocratique avec ce détecteur. Les données sont collectées par l'intermédiaire soit d'un intégrateur ou d'une station d'acquisition [44].

II. METHODOLOGIE

II. METHODOLOGIE

1. TYPE ET PERIODE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude transversale descriptive qui fait le point des échantillons reçus et analysés au laboratoire National de la Santé du Mali, de janvier à décembre 2009.

2. CADRE DE L'ETUDE

L'étude s'est déroulée au Laboratoire National de la Santé à Bamako (Mali), qui est un Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique (EPST). A ce titre selon l'article 2 de l'Ordonnance N°00-40/P-RM du 20 SEP 2000 portant sa création il est chargé de : « contrôler la qualité des médicaments, aliments, boissons ou toutes autres substances importées ou produites en République du Mali et destinées à des fins thérapeutiques, diététiques ou alimentaires en vue de la sauvegarde de la santé des populations humaine et animale ».

Cette étude a eu lieu précisément au niveau du service de contrôle de qualité des médicaments, disposant de tout l'équipement nécessaire pour effectuer l'analyse des médicaments.

3. ECHANTILLONNAGE

Notre échantillonnage est constitué de **303** échantillons. Il a porté sur l'ensemble des formes galéniques et des molécules antipaludiques disponibles dans les établissements de santé lors des missions de prélèvements.

Les prélèvements ont été effectués essentiellement dans le district de Bamako, dans les régions de Kayes, Koulikoro, Sikasso, Ségou, Mopti, Tombouctou, Gao et suivant la chaîne de distribution, à savoir :

- la PPM ;
- les grossistes de distribution de médicaments ;
- les pharmacies ;

- les centres de santé (hôpitaux, centres de santé de référence et les CSCOM)
- et la DPM.

Tous les échantillons prélevés ont été étiquetés et codifiés. Leur code indique :

- la date de prélèvement ;
- le lieu de prélèvement ;
- la quantité prélevée ;
- la désignation du produit ;
- la forme galénique ;
- le numéro de lot ;
- le dosage en principe actif ;
- la date de fabrication ;
- la date de péremption ;
- le laboratoire de fabrication ;
- et le pays d'origine du produit.

4. TECHNIQUES D'ANALYSE

Pour l'analyse des échantillons, les techniques de dosage utilisées sont celles reconnues par les Pharmacopées américaine et européenne ainsi que les Monographies internes.

4.1 MATERIEL UTILISE POUR LES ANALYSES

4.1.1 Instruments d'analyse

D'une manière générale, plusieurs matériels ont été utilisés durant l'analyse de nos échantillons, à savoir :

- mortier et pilon en porcelaine ;
- tubes à essai ;
- Béchers ;
- fioles jaugées toutes mesures ;
- pipettes graduées et jaugées ;
- Poires ;
- Erlen Meyer ;
- Ballons et cylindres gradués ;
- papier filtre ;
- Entonnoir ;
- Pissette ;
- Spatule et pince ;
- burette graduée ;

- ampoules à décanter ;
- boîte de Pétri ;
- et un thermomètre.

4.1.2 Réactifs

Les réactifs utilisés pour l'analyse des différents échantillons de cette étude sont les suivants :

- Acide acétique anhydre
- Acide perchlorique
- Acide sulfurique
- Acide chlorhydrique
- Soude
- Diéthyléther
- Acide acétique glacial
- Acide orthophosphorique
- Solvants pour HPLC (Acétonitrile, Méthanol)
- Dihydrogénophosphate de potassium
- Violet cristallisé
- Phtalate de potassium
- Acide nitrique.

4.1.3 Appareillage

- Spectrophotomètre UV- Visible
- HPLC Agilent 1100
- Hotte Captair Chem by Erlab
- pH mètre
- Lampe à rayonnement UV
- Balance Scaltec SPB31 maximum 210g, d=0,1mg
- Etuve
- Bain-Marie
- Agitateur Magnétique
- Agitateur Mécanique
- Balance Sartorius
- Distillateur
- Plaque chauffante

4.2 METHODES D'ANALYSES UTILISEES

4.2.1 Examen visuel

L'examen visuel consiste à retirer au moins 20 comprimés de leur conditionnement et à les examiner visuellement.

Ils ne doivent pas être endommagés ; la surface doit être lisse et généralement de couleur uniforme.

Une instabilité physique peut se manifester par les signes suivants :

- présence de quantités excessives de poudre et/ou de fragments de comprimés au fond du récipient (provenant de comprimés érodés, écrasés ou brisés) ;
- fissures, décalottage ou laminage de la surface ou de l'enrobage, gonflement, marbrures, coloration anormale, adhérence entre les comprimés ;
- présence de cristaux sur les parois du récipient ou sur les comprimés.

4.2.2 Identification

Pour identifier le principe actif des molécules étudiées, nous avons utilisé :

- La spectrophotométrie UV/visible.
- Les réactions colorées.

4.2.2.1 Identification dans le domaine ultraviolet (UV-Visible)

Utiliser le rapport des densités optiques correspondant à un maximum ou plusieurs maxima d'absorption.

Le spectre d'absorption de l'échantillon dans le domaine UV est comparé à celui d'une substance de référence.

La substance de référence est préparée dans les mêmes conditions que la substance à examiner.

❖ *Identification de la Sulfadoxine* [35]

Mode Opérateur :

- Préparer une solution de NaOH 0,01N
- Peser une prise d'essai correspondant à 100mg
- Dissoudre la prise d'essai avec NaOH et verser dans une fiole de 100ml
- Remplir à moitié la fiole
- Agiter pendant deux minutes
- Compléter à 100ml et homogénéiser
- Prélever 1ml de cette solution et l'introduire dans une fiole de 100ml
- Compléter avec NaOH 0,01N à 100ml
- Agiter et filtrer avant de procéder à la lecture au spectrophotomètre.
- L'identification se fait par spectrophotométrie UV en milieu basique (NaOH 0,01N), à $\lambda_{\max} = 272\text{nm}$.

❖ *Identification de la Pyriméthamine* [35]

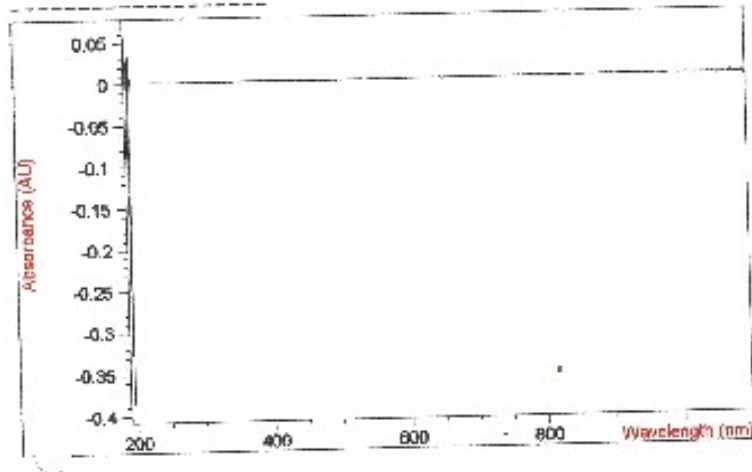
Mode Opérateur :

- Préparer une solution de HCl 0,05N
- Peser une prise d'essai correspondant à 5mg
- Dissoudre la prise d'essai avec HCl 0,05N dans une fiole de 50ml et laisser agiter pendant 15min.
- Prélever 10ml de HCl 0,05N avec une pipette jaugée et introduire dans une ampoule à décanter.
- Ajouter un peu de NaOH (pH = 12,5) à 60%
- Ajouter 20ml de diéthyléther et agiter
- Extraire le dépôt de NaOH et y ajouter 20ml de diéthyléther

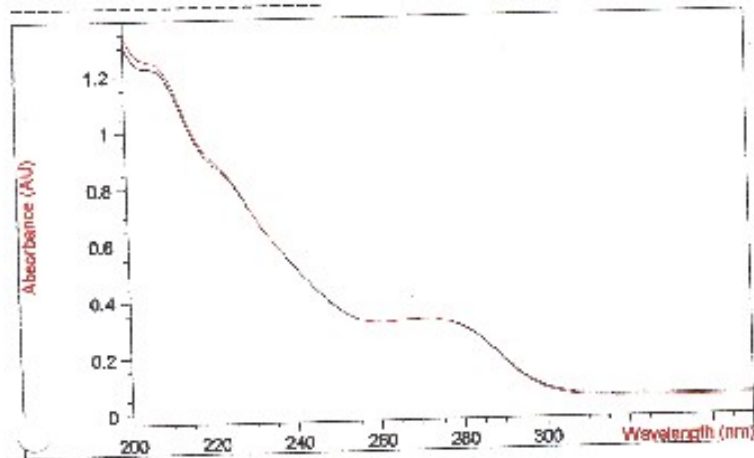
- Récupérer le dépôt de NaOH et mélanger les deux phases étherées
- Ajouter 10ml de NaOH 0,01N sur ce mélange étheré et agiter
- Récupérer le dépôt de NaOH dans une autre ampoule
- Ajouter 10ml de NaOH 0,01N sur la solution exempte de NaOH
- Récupérer le dépôt de NaOH dans l'autre ampoule
- Ajouter 20ml de HCl 0,05N sur la solution exempte de NaOH
- Récupérer le dépôt dans une fiole de 100ml
- Ajouter 20ml de HCl 0,05N sur le reste
- Récupérer le dépôt dans la fiole de 100ml
- Compléter à 100ml avec HCl 0,05N et faire la lecture au spectrophotomètre.
- L'identification se fait par spectrophotométrie UV en milieu basique à $\lambda_{\max} = 272\text{nm}$.

**CONTROLE DE QUALITE DES ANTIPALUDIQUES RECUS AU LNS, DE JANVIER A
DECEMBRE 2009**

Last Blank Spectrum



Overlaid Sample Spectra



Sample/Result Table

#	Name	Abs<272nm>	#	Name	Abs<272nm>
1	SP FYRI 09-695	0.32536	2	SP FYRI 09-695	0.32534

*** End Hardcopy view ***

Harisa

Spectre 1: résultat d'un échantillon identifié au spectrophotomètre

4.2.2.2 Tests colorés

Les tests colorimétriques font appel à des réactions engendrées par une fonction chimique ou un ensemble de fonctions.

Il s'agit d'ajouter dans un tube à essai, à une quantité déterminée de la substance à analyser ou équivalente à la prise d'essai, une quantité déterminée de réactif approprié.

Il se produit instantanément au bout d'un certain temps, une coloration.

❖ *Test coloré du Chlorhydrate d'Amodiaquine comprimé* [36]

Mode Opérateur :

A 0,10 g de chlorhydrate d'amodiaquine, ajouter 2 ml d'acide Nitrique. On obtient une solution rouge.

❖ *Test coloré de l'Amodiaquine suspension orale* [36]

Mode Opérateur :

A un volume correspondant à la prise d'essai, ajouter quelques gouttes d'acide nitrique. On obtient une coloration rouge.

❖ *Test coloré de la Sulfadoxine* [35]

Mode opératoire :

A une prise d'essai correspondant à 500mg de sulfadoxine, ajouter quelques gouttes d'acide nitrique (HNO₃) concentré.

Attendre au bout de quelques minutes, on obtient une coloration jaune.

❖ *Test coloré de la Quinine Sulfate comprimé* [36]

Mode Opérateur :

- Triturer un comprimé en fine poudre ;
- A cette quantité de poudre, verser quelques gouttes d'eau distillée ;
- Ensuite y ajouter une goutte de H₂SO₄ ;
- Homogénéiser et observer à la lampe UV à 365nm ;
- On obtient une fluorescence bleue, confirmant la présence du principe actif.

4.2.3 Dosage

4.2.3.1 Dosage par spectrophotométrie dans l'UV-visible

Principe :

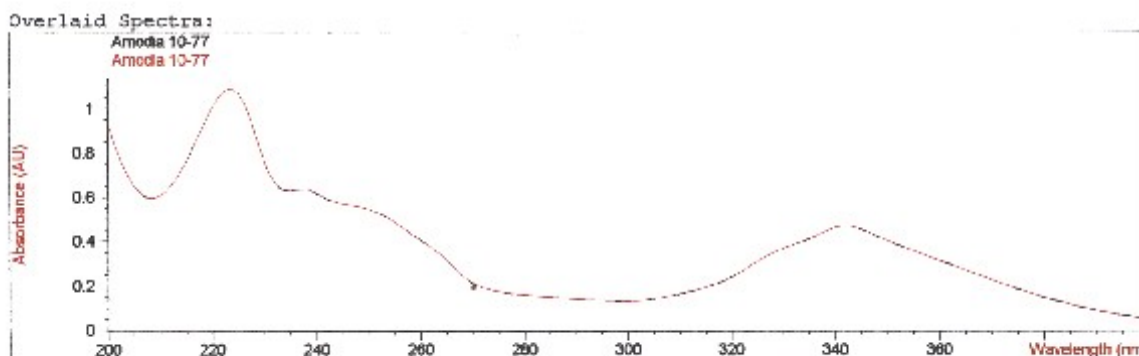
La **spectrophotométrie** est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'**absorbance** ou la densité optique d'une **substance chimique** donnée en **solution**. Plus cette espèce est concentrée, plus elle absorbe la lumière dans les limites de proportionnalités énoncées par la **loi de Beer-Lambert**.

❖ **Dosage de l'Amodiaquine comprimé [35]**

Mode Opérateur :

- Faire une prise d'essai équivalente au dosage
- Dissoudre la prise d'essai dans une fiole de 100ml avec HCl 0,01N
- Prélever 1ml de cette solution, l'introduire dans une fiole de 100ml et compléter au volume avec HCl 0,01N
- Procéder à l'analyse spectrophotométrique en utilisant la solution de HCl 0,01N comme blanc
- Déterminer l'absorbance aux longueurs d'onde : 237 nm et 343 nm.

Method file : AMODIA.M Last update: Date 8/13/09 Time 1:43:12 PM
Information : Default Method
Data File : C:\HPCHEM\1\DATA\AMU10-77.SU Created : 2/9/10 11:23:02



#	Name	Abs<237nm>	Abs<343nm>
1	Amodia 10-77	0.63483	0.46535
2	Amodia 10-77	0.63548	0.46556

Spectre 2 : résultat d'un échantillon d'Amodiaquine identifié au spectrophotomètre

4.2.3.2 Dosage chimique

Principe du dosage :

Doser (ou titrer) une espèce chimique (molécule ou ion) en solution, c'est déterminer sa concentration molaire dans la solution considérée.

❖ **Dosage de la Quinine comprimé [37]**

Mode Opérateur :

- Dissoudre environ 300mg de quinine exactement pesé, dans 50ml d'acide acétique glacial ;
- Ajouter 20ml d'anhydride acétique et 10ml d'acétate mercurique ;
- Ajouter 2 gouttes de Violet cristallisé ;
- Titrer avec l'acide perchlorique 0,1N jusqu'au point de fin de titrage vert ;
- Faire la détermination du blanc.

❖ **Dosage de la Quinine injectable [38]**

Mode Opérateur :

- Dissoudre environ 200mg de quinine sulfate exactement pesé, dans 20ml d'anhydride acétique ;
- Ajouter 2 gouttes de Violet cristallisé ;
- Titrer avec l'acide perchlorique 0,1N jusqu'au point de fin de titrage, virant au bleu verdâtre.

4.2.3.3 Dosage par HPLC

Principe :

La chromatographie est une méthode de séparation des constituants d'un mélange même très complexe.

❖ **Dosage par HPLC de l'Artésunate comprimé (dans une combinaison Artésunate/Amodiaquine)**

Mode Opérateur :

- ✓ **Conditions chromatographiques :**
 - Colonne C18, 15cm X 4,6mm 5 μ
 - $\lambda = 210\text{nm}$
 - débit : 1ml /min
 - volume d'injection : 20 μ l
 - température colonne : 30°C

- ✓ **Phase mobile :**

- Tampon pH 3 : 50
- Acétonitrile : 50

✓ **Préparation du tampon pH 3 :**

- Dissoudre 1,36g de dihydrogénophosphate de potassium dans une fiole d'un (1) litre et compléter au volume avec de l'eau
- Ajuster le pH à 3 avec de l'acide orthophosphorique.

✓ **Préparation de la solution de stock A :**

- Peser et transférer 20mg d'amodiaquine chlorhydrate ST dans une fiole de 50ml
- Y ajouter une quantité suffisante de phase mobile (pour dissoudre) et agiter
- Compléter au volume avec la phase mobile.

✓ **Préparation de la solution Standard :**

- Peser et transférer 25mg d'artésunate ST dans une fiole de 100ml
- Ajouter une quantité suffisante de phase mobile et agiter pour dissoudre
- Ajouter 2ml de la solution A, mélanger et compléter au volume avec la phase mobile.

✓ **Préparation de la solution Echantillon :**

- Peser et transférer une poudre de l'échantillon correspondant au poids moyen du comprimé dans une fiole de 200ml
- Ajouter une quantité suffisante de phase mobile et agiter pendant 15-20min
- Compléter au volume avec la phase mobile
- Centrifuger et utiliser cette solution pour l'injection.

**CONTROLE DE QUALITE DES ANTIPALUDIQUES RECUS AU LNS, DE JANVIER A
DECEMBRE 2009**

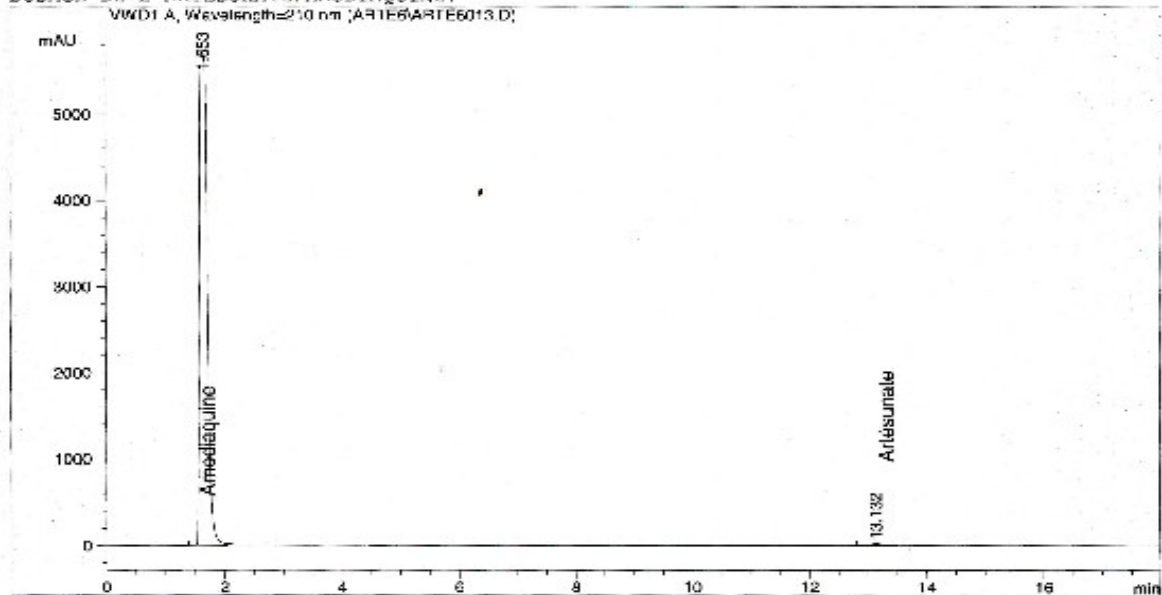
Data File C:\HPCHEM\1\DATA\ARTES\ARTES013.D

Sample Name: 10-77/1

Run 10-77/1

```

=====
Injection Date : 04/05/2010 15:06:53          Sec. Line : 6
Sample Name    : 10-77/1                      Location  : Vial 7
Acq. Operator  : Mme Koné Aôeye              Inj      : 2
                                           Inj Volume: 20 µl
Acq. Method   : C:\HPCHEM\1\METHODS\ARTES.M
Last changed  : 04/05/2010 10:49:04 by Mme Koné Aôeye
Analysis Method: C:\HPCHEM\1\METHODS\ARTES.M
Last changed  : 05/05/2010 08:40:39 by Mme Koné Aôeye
DOSAGE DE L'ARTESUNATE/AMODIAQUINE.
  
```



=====
Area Percent. Report.
=====

```

Sorted By      : Signal
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
  
```

Signal 1: VWDI A, Wavelength=210 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	1.553	PV	0.1431	5.12073e4	5674.85254	99.1670
2	13.132	BB	0.2626	430.14713	25.27749	0.8330

```
Totals :                5.16375e4  5700.13003
```

Chromatogramme : résultat d'un échantillon d'Artésunate dosé par HPLC

III. RESULTATS

III. RESULTATS

❖ Résultats selon l'échantillonnage :

Notre étude a porté sur 303 échantillons, prélevés de façon aléatoire et selon leur disponibilité lors de la collecte. Les tableaux et graphiques ci-dessous illustrent les résultats obtenus.

Tableau 1 : Répartition des échantillons suivant la désignation (Principe actif)

DESIGNATION	NOMBRE	POURCENTAGE
Combinaison Artésunate / Amodiaquine	69	22,8
Combinaison Arteméther / Luméfantrine	02	0,7
Sulfadoxine / Pyriméthamine	76	25,1
Quinine Sulfate comprimé	66	21,8
Quinine Formiate comprimé	01	0,3
Quinine comprimé	01	0,3
Quinine injectable	65	21,4
Amodiaquine comprimé	03	1
Amodiaquine suspension	20	6,6
TOTAL	303	100

Les échantillons de **Sulfadoxine / Pyriméthamine** sont majoritairement représentés dans l'échantillonnage, avec 76 sur 303 échantillons ; soit **25,1%**.

Tableau 2 : Répartition des échantillons suivant la forme galénique

FORME GALENIQUE	NOMBRE	POURCENTAGE
Comprimés	218	71,9
Injectables	65	21,5
Suspensions buvables	20	6,6
TOTAL	303	100

Sur les trois (03) formes galéniques analysées, **les comprimés** constituent la forme la plus représentée, avec 218 échantillons sur 303 ; soit **71,9 %** de l'échantillonnage total.

Tableau 3 : Répartition des échantillons suivant le pays fabricant

PAYS FABRICANTS	NOMBRE	POURCENTAGE
France	54	17,8
Suisse	02	0,7
Norvège	21	6,9
Allemagne	06	2
Angleterre	20	6,6
Côte d'Ivoire	01	0,3
Sénégal	08	2,6
Ghana	16	5,3
Chine	45	14,9
Inde	127	41,9
Canada	03	1
TOTAL	303	100

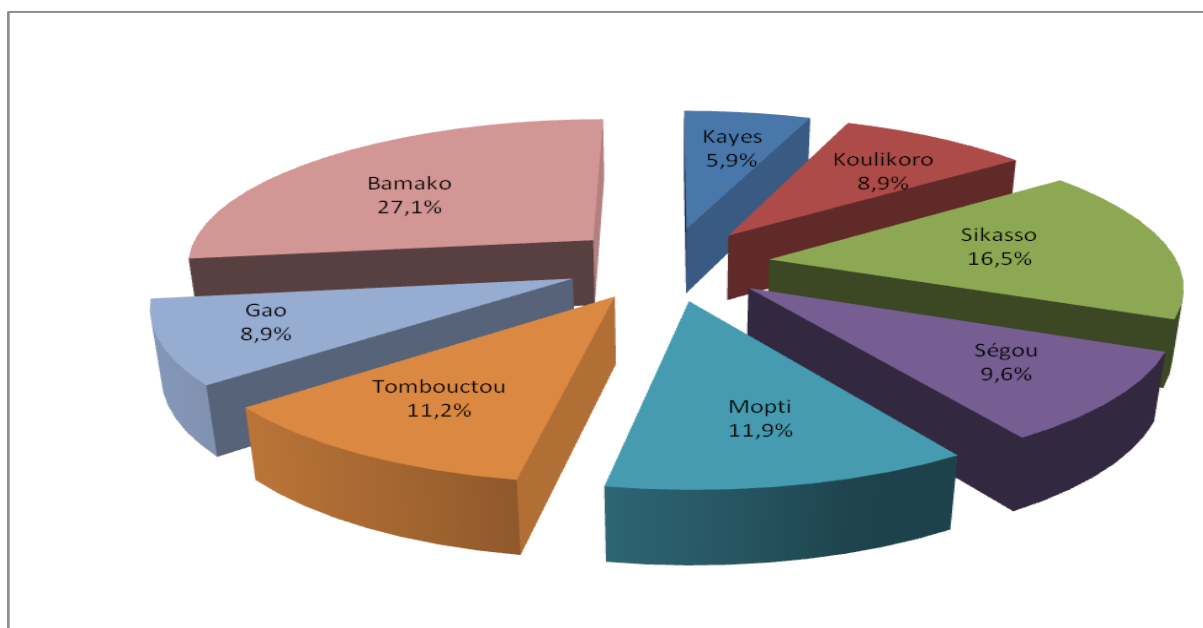
L'ensemble des échantillons analysés provient de onze (11) pays différents dont **l'Inde** qui totalise le gros lot, avec 127 échantillons sur 303 ; soit un taux de **41,9 %**.

Tableau 4 : Répartition des échantillons suivant le continent du fabricant

CONTINENTS	NOMBRE	POURCENTAGE
Europe	103	33,9
Afrique	25	8,3
Asie	172	56,8
Amérique	03	1
TOTAL	303	100

L'Asie est le continent le plus représenté dans notre échantillonnage avec 172 échantillons ; correspondant à **56,8 %** de l'échantillonnage total.

Répartition des échantillons suivant la région de prélèvement



Graphique 1 : Pourcentage des échantillons suivant la région de prélèvement

Le district de **Bamako** a enregistré le plus grand nombre d'échantillons prélevés, avec 82 sur 303 ; soit **27,1 %** de l'échantillonnage total.

Tableau 5 : Répartition des échantillons suivant le circuit de prélèvement

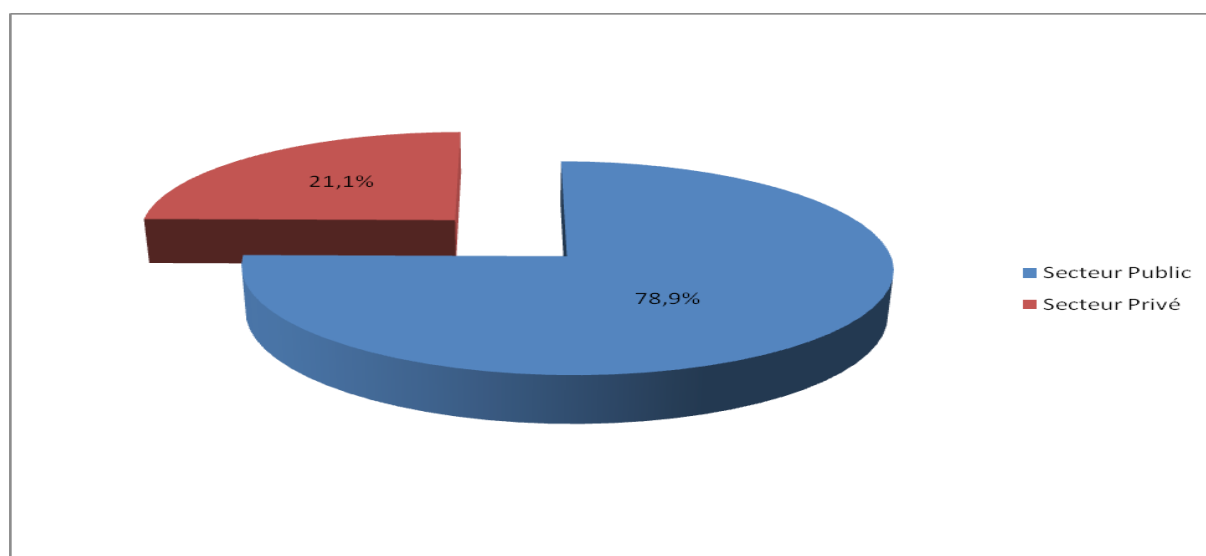
CIRCUIT DE	NOMBRE	POURCENTAGE
------------	--------	-------------

**CONTROLE DE QUALITE DES ANTIPALUDIQUES RECUS AU LNS, DE JANVIER A
DECEMBRE 2009**

PRELEVEMENT		
P.P.M	55	18,1
P.N.L.P	02	0,7
Officines	62	20,5
Grossistes	04	1,3
Hôpitaux et Centres de Santé	180	59,4
TOTAL	303	100

La majorité des échantillons prélevés provient des **hôpitaux et centres de santé**, avec 180 échantillons sur un total de 303 ; soit **59,4 %**.

Répartition des échantillons suivant le secteur de prélèvement



Graphique 2 : Pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement

239 échantillons sur un total de 303 proviennent du **secteur public** ; soit **78,9 %**.

❖ Résultats selon la conformité

**CONTROLE DE QUALITE DES ANTIPALUDIQUES RECUS AU LNS, DE JANVIER A
DECEMBRE 2009**

Suivant les paramètres de base de nos analyses, sur les 303 échantillons prélevés, enregistrés et analysés :

- 260 étaient conformes, soit 85,8 % de l'échantillonnage total
- 43 étaient non conformes, soit 14,2 %.

Les résultats obtenus sont repartis dans les tableaux ci-dessous :

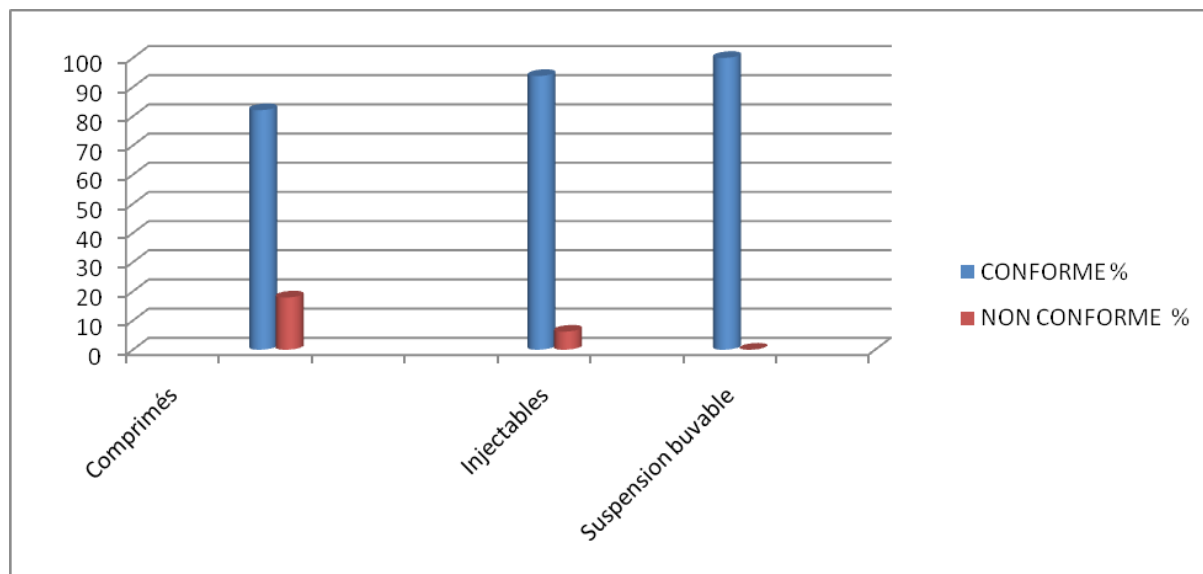
Tableau 6 : Conformité des échantillons selon la désignation

DESIGNATION	CONFORMITE		NON CONFORMITE		TOTAL	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Combinaison Artésunate / Amodiaquine	69	22,8	0	0	69	22,8
Combinaison Arteméther / Luméfantrine	02	0,7	0	0	02	0,7
Sulfadoxine / Pyriméthamine	76	25,1	0	0	76	25,1
Quinine Sulfate comprimé	27	8,9	39	12,9	66	21,8
Quinine Formiate comprimé	01	0,3	0	0	01	0,3
Quinine comprimé	01	0,3	0	0	01	0,3
Quinine injectable	61	20,1	04	1,3	65	21,4
Amodiaquine comprimé	03	1	0	0	03	1
Amodiaquine suspension	20	6,6	0	0	20	6,6
TOTAL	260	85,8	43	14,2	303	100

Les échantillons **non conformes** sont au nombre de **43** ; soit **14,2%** de l'échantillonnage total.

Sur l'ensemble des échantillons analysés, la **quinine sulfate** présente le **plus grand nombre de non-conformité** ; avec 39 sur 43 échantillons non conformes, soit **90,7 %** du taux de non-conformité.

Conformité des échantillons selon la forme galénique



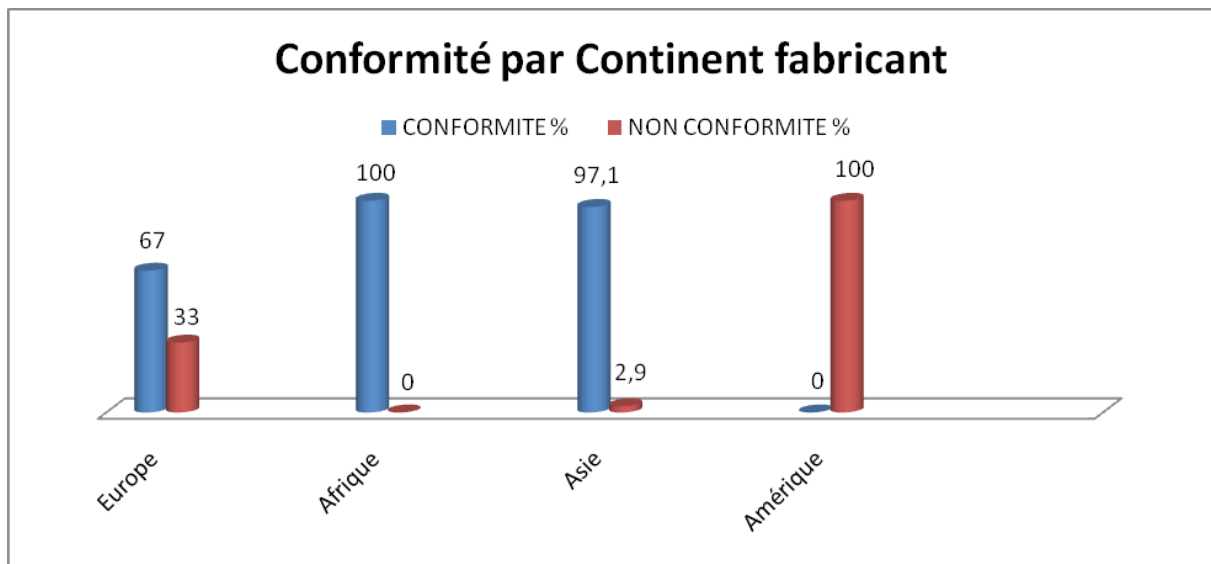
Graphique 3 : Pourcentage de non-conformité selon la forme galénique

Majoritairement c'est la forme comprimée qui domine dans cet échantillonnage. Sur un total de 218 échantillons comprimés, 39 sont non conformes; soit 17,9% du taux de la forme comprimée.

Tableau 7 : Conformité des échantillons par pays fabricant

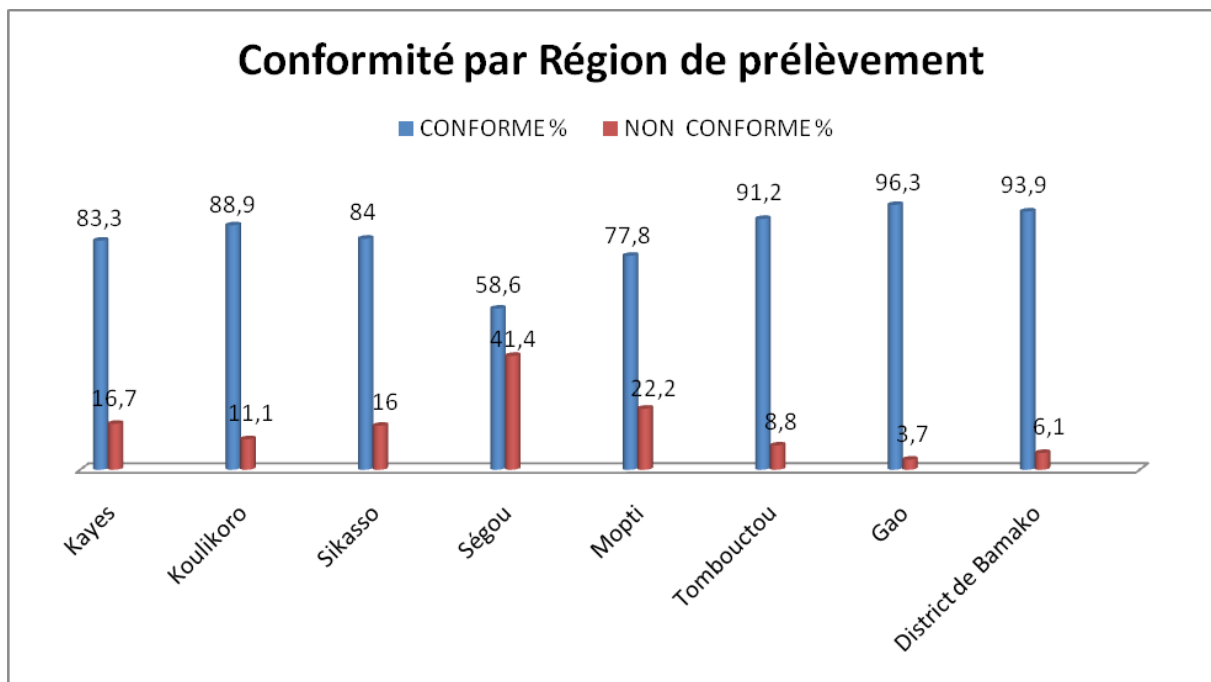
PAYS FABRICANTS	CONFORMITE PAR PAYS		NON CONFORMITE PAR PAYS		NON CONFORMITE DANS L'ECHANTILLONNAGE		
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	Total	%
France	49	90,7	05	9,3	05	43	11,6
Suisse	02	100	0	0	0		0
Norvège	0	0	21	100	21		48,8
Allemagne	03	50	03	50	03		7
Angleterre	14	70	06	30	06		14
Côte d'Ivoire	01	100	0	0	0		0
Sénégal	08	100	0	0	0		0
Ghana	16	100	0	0	0		0
Chine	40	88,9	05	11,1	05		11,6
Inde	127	100	0	0	0		0
Canada	0	0	03	100	03		7

Les échantillons en provenance de la Norvège ont présenté le plus grand nombre de non-conformité avec 21 échantillons sur un total de 43 dans cet échantillonnage ; soit 48,8% du taux total de non-conformité.



Graphique 4 : Pourcentage de non-conformité selon le continent fabricant

Les échantillons analysés non conformes proviennent en majorité du continent européen avec 35 non conformes sur 43 ; soit 33% de l'échantillonnage provenant du continent européen ou encore 81,4% du taux total de non-conformité.



Graphique 5 : Pourcentage de non-conformité selon la région de prélèvement

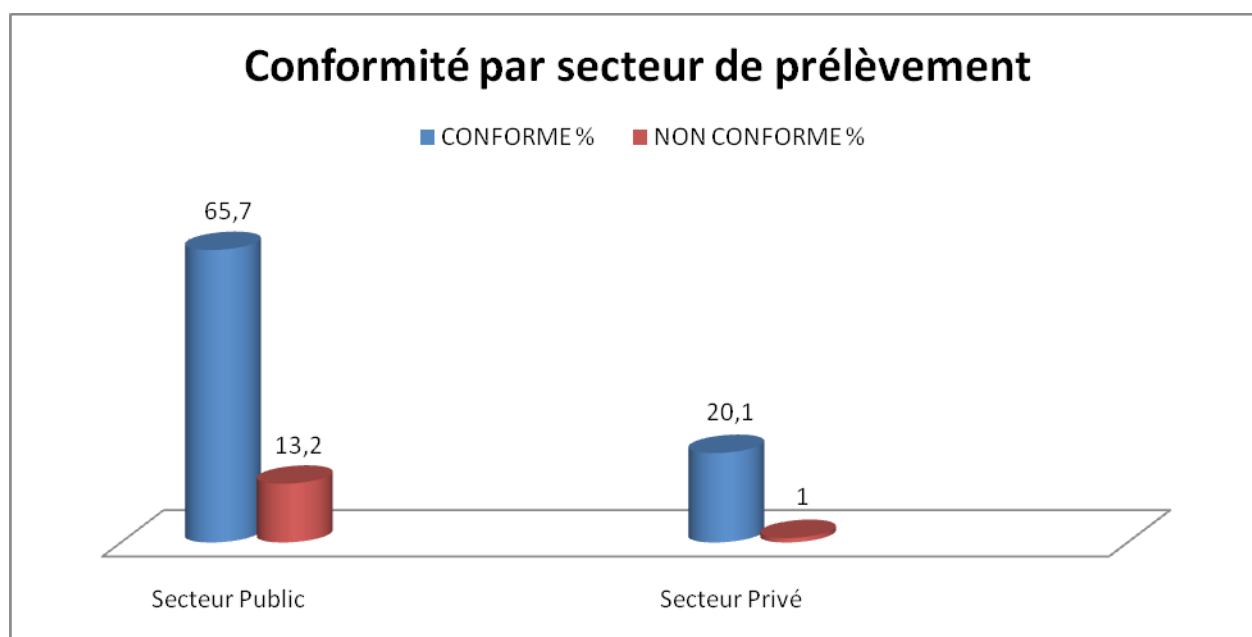
**CONTROLE DE QUALITE DES ANTIPALUDIQUES RECUS AU LNS, DE JANVIER A
DECEMBRE 2009**

La région de Ségou présente le plus grand nombre de non-conformité avec 12 échantillons ; soit 41,4% contre la région de Gao qui présente 1 échantillon non conforme ; soit 3,7%.

Tableau 8 : Conformité des échantillons selon le circuit de prélèvement

CIRCUIT DE PRELEVEMENT	CONFORMITE		NON CONFORMITE		TOTAL	
	Nombr e	%	Nombr e	%	Nombr e	%
P.P.M	55	18,1	0	0	55	18,1
P.N.L.P	02	0,7	0	0	02	0,7
Officines	59	19,5	03	1	62	20,5
Grossistes	04	1,3	0	0	04	1,3
Hôpitaux / Centres de Santé	140	46,2	40	13,2	180	59,4
TOTAL	260	85,8	43	14,2	303	100

Les non-conformités ont été identifiées au niveau des échantillons prélevés dans les hôpitaux / centres de santé ainsi que les officines avec respectivement **40** échantillons non conformes ; soit **13,2%** et **03** échantillons correspondant à **1%**.



Graphique 6 : Pourcentage de non-conformité selon le secteur de prélèvement

Le secteur public a enregistré 13,2% sur un taux total de non-conformité de 14,2% contre 1% pour le secteur privé.

❖ Les cas de non-conformité

Les paramètres de non-conformité rencontrés au cours des analyses ont été classés en trois types :

- Sous dosage ;
- Sur dosage ;
- Absence du principe actif indiqué.

Les résultats ont été repartis dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 9 : Type de non-conformité selon la désignation

DESIGNATION	TYPE DE NON-CONFORMITE			TOTAL
	SOUS-DOSAGE	SUR-DOSAGE	ABSENCE DU PRINCIPE ACTIF	
Artésunate / Amodiaquine	0	0	0	0
Arteméther / Luméfantrine	0	0	0	0
Sulfadoxine / Pyriméthamine	0	0	0	0
Quinine Sulfate comprimé	0	0	39	39
Quinine Formiate comprimé	0	0	0	0
Quinine comprimé	0	0	0	0
Quinine injectable	03	01	0	04
Amodiaquine comprimé	0	0	0	0
Amodiaquine suspension	0	0	0	0
TOTAL	03	01	39	43

L'absence du principe actif indiqué constitue le type de non-conformité le plus représenté et est majoritaire chez les quininés sulfates comprimés ; avec 39 échantillons non conformes sur 43 au total.

Les deux autres types de non-conformité sont retrouvés chez les quininés injectables.

Tableau 10 : Type de non-conformité selon le pays fabricant

PAYS FABRICANT	TYPE DE NON-CONFORMITE			TOTAL
	SOUS-DOSAGE	SUR-DOSAGE	ABSENCE DU PRINCIPLE ACTIF	
France	03	0	02	05
Suisse	0	0	0	0
Norvège	0	0	21	21
Allemagne	0	0	03	03
Angleterre	0	0	06	06
Côte d'Ivoire	0	0	0	0
Sénégal	0	0	0	0
Ghana	0	0	0	0
Chine	0	01	04	05
Inde	0	0	0	0
Canada	0	0	03	03
TOTAL	03	01	39	43

Seules la France et la Chine représentent à la fois deux types de non-conformité, à savoir sous-dosage / absence du principe actif indiqué pour la France et sur dosage / absence du principe actif indiqué pour la Chine. Cependant, la Norvège à elle seule présente 21 cas d'absence du principe actif indiqué.

Tableau 11 : Type de non-conformité selon le Continent du fabricant

TYPE DE NON-CONFORMITE

**CONTROLE DE QUALITE DES ANTIPALUDIQUES RECUS AU LNS, DE JANVIER A
DECEMBRE 2009**

CONTINENT DU FABRICANT	SOUS-DOSAGE	SUR-DOSAGE	ABSENCE DU PRINCIPE ACTIF	TOTAL
Europe	03	0	32	35
Afrique	0	0	0	0
Asie	0	01	04	05
Amérique	0	0	03	03
TOTAL	03	01	39	43

L'Europe est majoritairement représentée dans deux types de non-conformité (sous-dosage / absence du principe actif indiqué) avec un total de 35 cas, suivie de l'Asie (surdosage / absence du principe actif indiqué) avec 05 cas.

Tableau 12 : Type de non-conformité selon le circuit de prélèvement

CIRCUIT DE PRELEVEMENT	TYPE DE NON-CONFORMITE			TOTAL
	SOUS-DOSAGE	SUR-DOSAGE	ABSENCE DU PRINCIPE ACTIF	
P.P.M.	0	0	0	0
P.N.L.P.	0	0	0	0
Officines	0	0	03	03
Grossistes	0	0	0	0
Hôpitaux / Centres de Santé	03	01	36	40
TOTAL	03	01	39	43

Les hôpitaux / centres de santé ont présenté tous les trois types de non-conformité avec 40 échantillons non conformes sur 43 au total.

Les officines ont présenté un seul type (absence du principe actif indiqué) avec 03 cas.

Quant aux autres structures, elles n'ont présenté aucun type de non-conformité.

IV. COMENTAIRES ET DISCUSSION

1. METHODES D'ANALYSE

Les différentes méthodes d'analyse utilisées au cours de cette étude ont été les méthodes chimiques ; la spectrophotométrie UV/ Visible ainsi que l'HPLC pour l'identification et le dosage des principes actifs de nos échantillons.

1.1 Méthodes chimiques

Ces méthodes basées sur les réactions colorées, sont peu fiables pour l'appréciation du dosage ou la présence de la quantité de principes actifs indiqués et un manque de précision dans l'ajout de réactif pourrait modifier les résultats.

Ces réactions colorées ont été utilisées pour nos identifications et les résultats étaient confirmés par spectrophotométrie UV pour certaines molécules comme la quinine sulfate comprimé et quinine injectable dont les résultats négatifs sont confirmés par identification au spectrophotomètre.

Quant aux molécules de quinine contenant effectivement le principe actif indiqué, nous avons procédé à un dosage chimique, donnant une coloration bleu-verdâtre marquant ainsi le point de fin de titrage.

1.2 Spectrophotométrie dans UV

Les analyses spectrophotométriques sont plus fiables que les méthodes chimiques et elles ont permis l'identification et le dosage de plusieurs molécules de notre échantillonnage. Cependant elles dénotent une attention particulière dans les dilutions et les pipetages des échantillons. La cuve doit être bien nettoyée afin de donner une réponse à l'application de la loi de Beer Lambert.

1.3 Dosage par HPLC

La chromatographie liquide à haute performance est une technique de séparation couplée à une technique de dosage, ce qui fait d'elle une méthode d'analyse performante et surtout de choix. Pour notre étude, les combinaisons d'amodiaquine et d'artésunate ont été analysées par la méthode HPLC.

2. RESULTATS

Sur un total de 303 échantillons prélevés et analysés, 43 étaient non conformes, soit un taux de 14,2%.

Dans notre échantillonnage, la quinine sulfate, étant la deuxième molécule la plus représentée quantitativement, comporte le plus grand nombre de non-conformité, soit 39 échantillons sur les 66 prélevés.

Le deuxième taux de non-conformité est remarqué au niveau des quinines injectables où il a été noté 04 cas de non-conformité sur un total de 65 échantillons analysés.

Les types de non-conformité enregistrés portaient sur l'absence de principe actif indiqué, surdosage et sous-dosage.

➤ **Absence de principe actif indiqué**

Sur les 43 échantillons non conformes de notre étude, 39 ne contiennent pas le principe actif indiqué et sont tous des échantillons de quinine sulfate. Cette non-conformité peut entraîner des échecs thérapeutiques voire des cas d'intoxication. En effet, le principe actif n'étant pas celui indiqué, il est probable que le traitement n'aboutisse pas, provoquant par conséquent d'autres anomalies ou dysfonctionnements. Ce taux est nettement supérieur à celui obtenu lors d'une étude : « Qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique africain : Etude analytique dans trois pays africain : Cameroun, Tchad et Madagascar » [39] qui a enregistré 1 échantillon de quinine n'ayant pas le principe actif indiqué sur 39. L'étude menée à Bamako par Carine [8] n'a également noté qu'un cas de non conforme sur un total de 24 échantillons de quinine.

➤ **Surdosage**

Le surdosage d'un médicament peut entraîner des accidents graves lors de l'administration, conduisant à d'éventuels effets toxiques dangereux.

Au cours de nos analyses, nous avons enregistré un (01) échantillon surdosé. Ce taux est identique à celui obtenu par SERGE [7], contrairement à CARINE [8] qui a enregistré dix huit (18) échantillons surdosés sur 109 échantillons.

➤ **Sous-dosage**

Le sous-dosage des antipaludiques expose à l'échec des traitements et au développement des résistances.

Sur les 303 échantillons analysés, 03 sont sous-dosés. Ce taux est nettement inférieur à ceux obtenus d'une part par CARINE [8], qui a enregistré sept (07) échantillons sous-dosés sur 109 et d'autre part par une étude réalisée par l'OMS dans trois pays africains [39] montrant 26 échantillons sous-dosés sur 429 échantillons analysés.

2.1 Qualité et formes galéniques

Toutes les non-conformités enregistrées dans cette étude provenaient de deux formes : comprimée et injectable. La forme comprimée s'avère être la plus représentée de notre étude avec 39 échantillons non conformes sur un total de 218 échantillons de comprimés, soit 17,9 % du total des échantillons

comprimés. Ce taux est largement supérieur à ceux observés dans l'étude de SERGE [7], d'Oumarou Garba [40] et de Tandia Mahamadou [41] qui avaient respectivement enregistré 8%, 11% et 3,10% de non-conformité de la forme comprimée. Quant à la forme injectable, elle vient en deuxième position avec 04 échantillons non conformes sur un total de 65 échantillons injectables, soit 6,2 % du total des injectables. Ceci n'est pas le cas dans l'étude menée par SERGE [7], qui n'a enregistré aucune non-conformité dans la forme injectable. Par contre l'étude faite par Sacko Fatoumata [42] sur les formes injectables avait 5,76% de non-conformité.

2.2 Qualité et Continent d'origine du fabricant

Notre échantillonnage comprend 303 échantillons repartis selon les proportions suivantes:

- 25 échantillons provenant de l'Afrique, soit **8,3%** de notre échantillonnage ;
- 03 sont d'origine Américaine, soit **1%** ;
- 172 échantillons provenant de l'Asie, soit **56,8%** de l'échantillonnage total ;
- 103 sont d'origine Européenne, soit **33,9%** de l'échantillonnage.

L'Afrique est le seul continent n'ayant pas enregistré de taux de non-conformité, alors que l'Amérique, l'Europe et l'Asie détiennent toutes des cas de non-conformité avec respectivement (03 cas sur 03 échantillons), (35 cas sur 103 échantillons) et (05 cas sur 172 échantillons). Ces données sont contraires à celles de l'étude de COULIBALY [6] dont le fort taux était détenu par l'Afrique (35 sur 155) contre 7/33 pour l'Europe et 3/35 pour l'Asie. L'étude d'Oumarou Garba [40] avait également enregistré respectivement des taux de 11,10% et 10,30% en Asie et en Afrique tandis que ses échantillons provenant de l'Europe et de l'Amérique étaient tous conformes.

2.3 Qualité et région de prélèvement

Il est important de rappeler que l'échantillonnage a concerné toutes les régions du Mali et le district de Bamako, à l'exception de la région de Kidal qui n'a pu être couverte pour des raisons de sécurité en cette période de l'étude. Toutes les localités couvertes pour l'échantillonnage ont recensé des cas de non-conformité mais avec des taux élevés pour les régions de Ségou, Sikasso et Mopti qui ont enregistré respectivement 12/29, 08/50 et 08/36. Ces trois (03) régions à elles seules, constituent plus de la moitié du taux de non-conformité, soit 28/43 échantillons non conformes. Cependant, vue l'inégalité des prélèvements d'échantillons dans les différentes localités, il serait impossible de faire des comparaisons ou de détecter la source de cette anomalie.

2.4 Qualité et secteur de prélèvement

Le nombre d'échantillons prélevés dans le secteur public est pratiquement supérieur à celui du secteur privé, soit 239 échantillons du secteur public contre 64 du secteur privé. Ainsi, en se référant au **graphique 6**, nous notons que la non conformité est plus élevée pour le secteur public avec 13,2% d'échantillons non conformes contre 1% pour le secteur privé.

2.5 Qualité et Circuit de distribution/prélèvement

En vue de contrôler la qualité de nos antipaludiques en touchant à toute la chaîne de distribution, un prélèvement a été fait à tous les niveaux du circuit de distribution. C'est ainsi que les échantillons non conformes ont été décelés en majorité au niveau des hôpitaux et Centres de santé, avec 40 échantillons sur un total de 43 non conformes. Les trois (03) autres échantillons non conformes ont été enregistrés au niveau des dépôts de vente privés. Selon l'étude de CARINE [8], des échantillons défectueux ont été enregistrés sur tout le circuit de distribution mais en majorité dans les officines et les centres de santé. Les études menées par COULIBALY [6] et TRAORE [43] avaient abouti au même résultat.

La qualité des médicaments se détériore au fur et à mesure que l'on évolue dans le circuit ou la chaîne de distribution. Ce constat pourrait s'expliquer par les mesures de stockage et de conservation.

V. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Notre étude a porté sur les molécules antipaludiques rencontrées et prélevées dans les différentes régions et du district de Bamako, à l'exception de la région de Kidal et qui ont été analysées au Laboratoire National de la Santé.

Ces molécules étaient :

- ✓ Combinaison Amodiaquine / Artésunate
- ✓ Combinaison Arteméter / Luméfantrine
- ✓ Sulfadoxine / Pyriméthamine
- ✓ Quinine
- ✓ Amodiaquine sirop et comprimé.

L'échantillonnage a concerné 303 échantillons analysés, dont 260 étaient conformes, soit un taux de **85,8%** et 43 étaient non conformes, soit **14,2%**. Les non conformités décelées provenaient toutes des formes comprimées et injectables et concernaient spécifiquement les molécules de quinine.

Les non-conformités décelées étaient de 03 types :

- Absence de principe actif indiqué (39 échantillons) ;
- Surdosage (01 échantillon) ;
- Sous-dosage (03 échantillons)

Nos échantillons provenaient des continents suivants :

- ❖ Afrique : 25 échantillons dont aucune non-conformité ;
- ❖ Amérique : 03 échantillons, tous non conformes ;
- ❖ Asie : 172 échantillons dont 05 non conformes ;
- ❖ Europe : 103 échantillons dont 35 sont non conformes.

Les échantillons non conformes ont été décelés dans les régions concernées par notre étude mais en majorité dans les régions de Ségou, Sikasso et Mopti avec un total de 28/43 non conformes contre 15 pour l'ensemble des autres régions.

Nos échantillons provenaient des secteurs public et privé avec 40 non conformes sur un total de 239 échantillons pour le secteur public et 64 échantillons dont 03 non conformes pour le secteur privé.

Suivant le circuit de prélèvement de la chaîne de distribution, il a été remarqué que toutes les non conformités étaient décelées en majorité dans les hôpitaux et Centres de santé (40 échantillons) et 03 échantillons au niveau des dépôts de vente privés.

A l'issue de cette étude, en tenant compte des constats notés, nous formulons et envisageons les recommandations et perspectives suivantes :

❖ AU LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTE

- Prélever le même nombre d'échantillons dans toutes les régions pour une gestion rationnelle et surtout une comparaison des résultats à la même échelle ;
- Faire des prélèvements réguliers au niveau de toute la chaîne de distribution, permettant de suivre les produits de la réception à la dispensation ;
- Informer immédiatement les autorités de réglementation quant aux résultats d'analyse pour d'éventuelles dispositions à prendre.

❖ A LA DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MEDICAMENT

- Communiquer et assurer l'information sur tout médicament constaté, ne provenant pas du circuit d'approvisionnement ou ne faisant pas partie du schéma thérapeutique de notre politique de santé ;
- Véhiculer l'information sur le retrait temporaire ou définitif de tout médicament certifié non conforme aux regards des paramètres d'analyses du LNS ;
- Veiller à ce que seuls les produits contrôlés soient mis sur le marché.

❖ A L'INSPECTION DE LA SANTE

- Veiller à la qualité et à la traçabilité des médicaments dans les structures sanitaires publiques ;
- Veiller aux respects des décisions émanant des examens d'AMM par des supervisions régulières dans les différentes structures sanitaires ;
- Contrôler régulièrement l'application des dispositions prises pour le retrait de lots de médicaments non conformes.

❖ A LA PHARMACIE POPULAIRE DU MALI

- Suivre régulièrement le schéma d'approvisionnement et surtout le circuit de distribution pour éviter des ruptures fréquentes au niveau des régions ;
- Informer les autorités de réglementation sur l'existence de tout autre produit que celui inscrit dans la politique de santé du pays.

❖ AU MINISTERE DE LA SANTE

- Renforcer les capacités d'expertise des structures en les dotant de l'appareillage nécessaire et en appuyant la formation des agents.
- En collaboration avec le Ministère de la Sécurité Intérieure ou de la Défense, faciliter l'accès dans les zones d'insécurité pour une meilleure couverture et atteinte des objectifs.

❖ AUX GROSSISTES

- S'approvisionner chez des firmes fiables ;

- Demander ou accepter le contrôle des produits avant leur mise en circulation.
- Faciliter la tâche aux agents du Laboratoire National de la Santé dans le cadre des prélèvements.

❖ AUX PHARMACIES

- Respecter les conditions de conservation et de stockage des médicaments ;
- Faciliter la tâche aux agents du Laboratoire National de la Santé lors des prélèvements.

BIBLIOGRAPHIE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

31. Article sur la chimie : Spectrophotométrie

fr.wikipedia.org/wiki/Spectrophotométrie visité le 17 avril 2010.

36. Basic Tests for Pharmaceutical Dosage Forms

World Health Organization, Geneva 1991.

3. Blogue sur le paludisme en Afrique,

<http://malariaafrica.wordpress.com/2008/03/03/mali-le-paludisme-demeure-un-probleme-majeur-de-sante-publique/> visité le 28 août 2011.

37. British Pharmacopoeia

Edition 2001, Volume II, page 2361.

- 8. Carine Géralde Mbadinga Mbadinga**, Contrôle de qualité de l'amodiaquine et de la quinine. Thèse de Pharmacie, Bamako 2004, 110 pages
- 16. CHEICK A K TAPO**, Etude de la consommation des antipaludiques dans deux communes du district de Bamako. Thèse pharmacie, Bamako 2001-2002.
- 35. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons**
Third edition, Volume 2, 2004.
- 6. Coulibaly Ousmane Bakary**, Contrôle de qualité de deux antipaludiques : la chloroquine et l'association sulfadoxine/pyriméthamine au Laboratoire National de la Santé. Thèse de Pharmacie, Bamako 2002, 79 pages N°18.
- 32. Cours : Spectrophotométrie UV/Visible**
<http://www.chez.com/dalmayda/cours/spectro/uv-spectro.html> visité le 17 avril 2010.
- 44. Cours de Chimie : Chromatographie Liquide à Haute Performance**,
http://www.ac-nancy-metz.fr/enseign/physique/chim/jumber/hplc/chromatographie_en_phase_liquide_fichiers/hplc.html.
- 5. Global Pharma Health Fund (GPHF)**, Un guide concis de contrôle de qualité des médicaments essentiels et autres agents actifs.
http://www.gphf.org/images/downloads/Demo1GPHFColourTestProtocol_fr.pdf visité le 28 août 2011.
- 10. Groupe Pharmaceutique et Recherche Médicale AstraZeneca**,
paludisme
http://www.astrazeneca.fr/sante/paludisme/paludisme_definition.asp visité le 16 mars 2010.
- 1. Institut National d'Etudes Démographiques (INED)**, la recrudescence du paludisme du paludisme en Afrique Subsaharienne.
http://www.ined.fr/fr/tout_savoir_population/fiches_actualite/paludisme/ visité le 07 mars 2010.
- 12. Institut Pasteur**, Le paludisme
<http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/presse/fiches-sur-les-maladies-infectieuses/paludisme> visité le 16 mars 2010.
- 22. International Pharmaceutical Federation (FIP)**, Document cadre de la FIP pour l'élaboration d'un guide national sur les contrefaçons de

médicaments à l'attention des pharmaciens, 2009.

<http://ebookbrowse.com/document-cadre-de-la-fip-pour-l-elabotation-d-un-guide-national-sur-les-contrefacons-de-medicaments-a-l-attention-des-pharmaciens-pdf-d30915737> visité le 10 avril 2010.

17. Jean-Marie Meunier, Françoise Rault-Gau, Le préparateur en pharmacie, dossier 3, Anatomie-Physiologie-Pathologie, 2001, p.p142-144, 223 pages.

7. Kouonang Komguep Serge, Contrôle de qualité de trois antipaludiques dérivés de l'artémisinine (Artemether, Artesunate, Dihydroartémisinine) au Laboratoire National de la Santé ; Thèse de Pharmacie, Bamako 2005, 108 pages.

28. LANET J. Système d'assurance de qualité dans l'industrie des médicaments. Contribution à leur conception, organisation, vérification.

Université de Lille II, Faculté de pharmacie, département galénique, 1985, thèse de doctorat des sciences.

9. Les petites pages du moustique, le paludisme

<http://membres.multimania.fr/lfinot/maladie/palu1.html> visité le 16 mars 2010.

18. Médecine Tropicale, Paludisme dans le monde

<http://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.html> visité le 16 mars 2010.

2. Ministère de la Santé, Politique nationale de lutte contre le paludisme au Mali. Bamako 2009.

34. Mission du Laboratoire National de la Santé, Ordonnance N° 00-40/P/RM du 20 septembre 2000 créant le LNS-EPST et le Décret N°586/P-RM du 23 novembre 2000 fixant son organisation et ses modalités de fonctionnement.

40. OUMAROU Garba Mamata, Contrôle de qualité de certains antiparasitaires (Métronidazole, Mébendazole, Niclosamide, Praziquantel) au Laboratoire National de la Santé. Thèse pharmacie Bamako, 2003, 77 pages n°42.

21. OMS, série de rapports techniques ; Neuvième rapport du Comité OMS d'experts (comprenant la Liste modèle révisée des médicaments essentiels) ; l'utilisation des médicaments essentiels, 79p.

http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_895_fre.pdf visité le 10 avril 2010.

4. Organisation Mondiale de la Santé, Nouvelles directives de traitement antipaludique et guide d'achat de médicaments
http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/malaria_20100308/fr/index.html] visité le 28 août 2011.

14. Organisation Mondiale de la Santé, Directives pour le traitement du paludisme ; WHO/HTM/MAL/2006.1108 ; 282p.

39. Organisation Mondiale de la Santé, Programme d'action pour les médicaments essentiels ; Qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique africain ; Etude analytique dans trois pays africains : Cameroun, Tchad, Madagascar. OMS/DAP, 1995, 76p.

24. Pharmacopée européenne addendum 4.1, 2002.

27. Pharmacopée européenne addendum, 2001.

30. Pharmacopée européenne, 4ème édition, 2002

20. Pharmacopée internationale; Epreuves, méthodes et normes générales Normes de qualité pour les substances, excipients et préparations pharmaceutiques 3ème édition, Volume 4, OMS GENEVE 1994.

25. Pharmacopée internationale
Normes de qualité, 3ème édition, Volume 2, OMS GENEVE 1981

29. Pharmacopée Internationale, 3ème édition, volume1
Techniques générales d'analyses, OMS, 1981, Genève.

38. Pharmacopée internationale
Normes de qualité, 3ème édition, Volume 3, OMS GENEVE 1988.

33. PHYSAGREG, Cours de Chimie, Chapitre 7 : Les Dosages
<http://www.physagreg.fr/Cours1ere/Chimie/Cours/Chimie-chapitre7-dosage.pdf> visité le 17 avril 2010.

26. RDS, ressources humaines inc
Formation aux normes ISO dans les entreprises de services (Notion de qualité).

23. REMED, PIMED, WENOS, Ministère de la coopération et de la commission européenne ; Echanges de médicament entre pays européens

et pays en développement, efficacité des systèmes de régulation, problèmes et perspectives, Octobre 1996.

42. SACKO Fatoumata, Contrôle de qualité des formes galéniques injectables au Laboratoire National de la Santé. Thèse pharmacie, Bamako 2002, 75 pages n°20.

13. Site de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, le paludisme www-fac-pharma.u-strasbg.fr visité le 16 mars 2010.

41. TANDIA Mahamadou, Contrôle de qualité des formes galéniques solides destinées à la voie orale au Laboratoire National de la Santé. Thèse pharmacie, Bamako 2002, 109 pages n°13.

43. TRAORE K, Contrôle des médicaments essentiels génériques en dénomination commune internationale commercialisés au Mali. Thèse de pharmacie, Bamako 2000, n°31 ; 72 p.

15. V. Fattorusso / O. Ritter. Vademecum clinique : Du diagnostic au traitement, 16ème édition, 2001.

19. Vulgaris-médical, le médicament <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/medicament-5351.html> visité le 10 avril 2010.

11. Wikipédia, l'Encyclopédie libre ; tout sur le paludisme fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme visité le 16 mars 2010.

ANNEXES

LNS	ENREGISTREMENT	Code : E – TD – 03 Date : 26 décembre 2003 Révision 02 Diffusion non contrôlée
------------	-----------------------	---

DEMANDE D'ANALYSE DES MEDICAMENTS

Nom du produit :	
Origine :	N° de référence : DCM/LNS 200...
Numéro de lot :	Technique d'analyse :
Date de fabrication :	Date de réception :
Date de péremption :	Date d'analyse :
Provenance :	Au compte de :
Quantité reçue :	N° d'analyse :

Observations :

Visa du client :

Visa du Directeur :

Demande :

Tests	Spécifications	Résultats
<ul style="list-style-type: none"> • Caractères Aspect – couleur		
<ul style="list-style-type: none"> • Identifications Spectre UV Tests colorés :		
<ul style="list-style-type: none"> • Essais Poids moyen..... Ecart type Désagrégation Volume moyen PH Densité Degré alcoolique..... Test de stérilité		
<ul style="list-style-type: none"> • Dosage : 		

CONFORME <input type="checkbox"/>	Date :	Date :	Date :
NON CONFORME <input type="checkbox"/>	Visa du Technicien :	Visa du chef d'unité :	Visa du chef de dépt :

FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : CISSE

PRENOM : HARIRATOU HAROUNA

VILLE DE SOUTENANCE : Bamako

TITRE DE LA THESE : « Contrôle de qualité des antipaludiques reçus au Laboratoire National de la Santé, de Janvier à Décembre 2009».

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie.

SECTEUR D'INTERET : Qualité des médicaments et Santé publique

RESUME :

Des études relatives aux contrôles de qualité des médicaments, des eaux et des aliments sont régulièrement menées au Laboratoire National de la Santé.

Notre étude s'inscrit dans le cadre du contrôle de qualité des médicaments. C'est une étude transversale descriptive s'étalant de Janvier à Décembre 2009 pour la couverture en prélèvement.

L'objectif général est de contribuer à l'amélioration de la santé de nos communautés en contrôlant la qualité de tous les médicaments antipaludiques reçus et dispensés sur le territoire malien.

Notre étude a porté sur les molécules antipaludiques rencontrées et prélevées dans les différentes régions et du district de Bamako, à l'exception de la région de Kidal et qui ont été analysées au Laboratoire National de la Santé.

Ces molécules étaient :

- Combinaison Amodiaquine / Artésunate

- Combinaison Arteméther / Luméfantrine
- Sulfadoxine / Pyriméthamine
- Quinine
- Amodiaquine sirop et comprimé.

L'échantillonnage a concerné 303 échantillons analysés, dont 260 étaient conformes, soit un taux de **85,8%** et 43 étaient non conformes, soit **14,2%**. Les non conformités décelées provenaient toutes des formes comprimées et injectables et concernaient spécifiquement les molécules de quinine.

Les non-conformités décelées étaient de 03 types :

- Absence de principe actif indiqué (39 échantillons) ;
- Surdosage (01 échantillon) ;
- Sous-dosage (03 échantillons)

Nos échantillons provenaient des continents suivants :

- Afrique : 25 échantillons dont aucune non-conformité ;
- Amérique : 03 échantillons, tous non conformes ;
- Asie : 172 échantillons dont 05 non conformes ;
- Europe : 103 échantillons dont 35 sont non conformes.

MOTS CLES : Antipaludiques, contrôle de qualité, Laboratoire National de la Santé.

SERMENT DE GALIEN



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

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

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

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : CISSE



