

UNIVERSITE DE BAMAKO

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET  
D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2004-2005

Thèse No / /

*CONTROLE DE QUALITE DE L'AMODIAQUINE ET  
DE LA QUININE*

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement le ...../...../ 2004 devant

La Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie du Mali par

*Mlle Carine Géralde MBADINGA MBADINGA*

Pour obtenir le grade de **Docteur en Pharmacie** (DIPLOME D'ETAT)

*JURY*

**Président :** Pr Boubakar Sidiki CISSE

**Membres :** Pr Moussa HARAMA  
Dr Georges DAKONO

**Directeur de thèse :** Pr Gaoussou KANOUTE

## **Je dédie ce travail :**

### **A mon Créateur ; mon Seigneur Dieu,**

« Confie-toi à l'éternel de tout ton cœur,  
Et ne t'appuie pas sur ta sagesse,  
Reconnais-le dans toutes tes voies,  
Et il aplanira tes sentiers. »

### **A mon père MBADINGA Henri-paul,**

C'est pour toi un jour particulier car l'arbre que tu as planté depuis tant d'années va enfin porter ces fruits.  
Je te remercie papa pour l'aide que tu n'as cessé de m'apporter et pour les valeurs de courage et de persévérance que tu nous as inculqué.  
Ce travail est le tien.

*Dieu te bénisse !*

### **A ma mère Sophie IVALA,**

Tu n'as jamais cessé de croire en moi. Merci d'avoir placé ta confiance en moi.  
Puisse Dieu t'accorder tout ce que la vie a de meilleur. Ce travail est le fruit des années de sacrifices et de privations.  
Ce travail est le fruit de ta semence.  
Ne l'oublie jamais maman je t'aime !

*Amour profond.*

**A mes frères et sœurs,**

Je sais la fierté que vous affichez à mon égard, je tiens donc à vous exprimer mes sentiments fraternels.

**A mes Oncles ; Tantes ; Cousins ; Cousines ; Neveux et Nièces,**

Que ce travail vous comble de joie et de fierté.

*Sincère affection*

**A ma tant'E Emma IVALA,**

Tu es pour moi une grande sœur. Tu n'as ménagé aucun effort pour m'encourager et m'aider. Ce travail est le tien, vois en cela l'humble expression de ma reconnaissance.

**A Irma ; Diane ; Sandrine ; Fallowne et Junior,**

Vos conseils, vos encouragements, votre soutien tant moral que matériel ne m'ont jamais fait défaut. Ce modeste travail est le vôtre.

*Amour fraternel*

## **A mon tendre Eric SABLIKOU,**

Aujourd'hui est un jour spécial pour moi mais également pour toi car ce travail tu l'as fait tien comme durant ces sept années d'université où tu as mis mon bien-être avant le tien.

Bien que les mots paraissent parfois insuffisants, Je te dédie ce travail et te remercie de ton soutien fidèle et j'espère te le rendre dans le futur.

Puisse Dieu te donner tout ce à quoi tu aspires car tu le mérites.

En ce jour je te renouvelle mon indélébile attachement et toute mon affection.

Amour sincère

## **REMERCIEMENTS**

**Au personnel du Laboratoire National de la Santé,**

Merci pour votre disponibilité.

**A mes compatriotes de la MESGAM,**

Un merci cordial du plus profond de moi-même.

**A mes amis :**

Ces phrases ne peuvent pas exprimer avec profondeur ce qui nous lie, mais en ce jour solennel permettez-moi de vous remercier pour votre sincère attachement et puisse notre amitié rester toujours fidèle.

**Au groupe RASERE,**

Vous compter parmi ceux qui ont avec abnégation, soutenu la réalisation de ce travail.

**Au peuple malien,**

Merci pour le « Djatiguiya » et pour votre modèle d'intégration réussi.

**Aux Enseignants de la FMPOS,**

Vous avez contribué à notre formation en nous dispensant des enseignements de haut niveau, nous vous en serons toujours reconnaissant.

**Merci pour ceux qui ont de près où de loin contribuer à la réalisation de ce travail.**

*A notre Maître et Président du jury*

*Pr Boubakar Sidiki Cisse,*

***Recteur Honoraire,***

***Professeur de Toxicologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie  
et d'Odontostomatologie,***

***Conseiller Technique au Ministère de la santé.***

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

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

*A notre Maître et juge*  
*Pr Moussa HARAMA,*

***Professeur de Chimie Organique,***

***Responsable de l'Enseignement de Chimie Organique,***

*Cher maître,* par votre sagesse et votre franchise, vous êtes considérés comme une personne ressource de la faculté de Médecine, de pharmacie et d'Odontostomatologie. Le choix porté sur vous à juger ce travail n'est pas le fait du hasard. Trouvez ici l'expression de nos sincères remerciements.

*A notre Maître et juge*  
*Dr Georges DAKONO,*

***Coordinateur du Programme National de Lutte contre le Paludisme.***

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

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

***Professeur de Chimie Analytique,***

***Chef de D.E.R des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de  
Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie,***

***Ancien Maître de Conférence à l'Université Paris XI,***

***Directeur Général du Laboratoire National de la Santé,***

*Cher maître,* nous ne saurions jamais vous témoigner avec exactitude ce que nous ressentons car il n'y a pas de mots pour le faire.

Votre compétence, votre disponibilité permanente, votre sens du travail bien fait et votre sens social élevé font de vous un grand maître.

Malgré vos multiples occupations vous avez suivi de très près les différentes phases de ce travail ; plus que l'admiration vous forcez le respect. C'est l'occasion pour nous de vous exprimer notre profonde reconnaissance et nos respectueux hommages et de vous assurer de la fierté que nous éprouvons de nous compter parmi vos élèves.

## INTRODUCTION

Comme dans beaucoup de pays d'Afrique subsaharienne, le paludisme est endémique au Mali. Le niveau de transmission diminue au fur et à mesure que l'on va vers le Nord du pays.

La croissance économique des pays de forte transmission a toujours été inférieure à celle des pays sans paludisme. Les économistes imputent au paludisme un déficit de croissance annuelle pouvant atteindre 1,3 % dans certains pays d'Afrique. Au fil des années, l'écart se creuse entre le P.I.B. des pays selon qu'ils sont touchés ou non par le paludisme et c'est la croissance économique de toute la région qui est pénalisée. Le paludisme affecte aussi directement les ressources humaines en Afrique [37]. Outre les vies perdues et la baisse de productivité dues à la maladie et aux décès prématurés, le paludisme compromet le développement des enfants qui en réchappent et des nations dont ils sont l'avenir. Chez l'enfant, un neuropaludisme sévère peut avoir pour séquelles l'épilepsie, la spasmodicité, les troubles du langage et la cécité. Même lorsque les lésions mentales et corporelles sont moins évidentes, les accès de fièvre répétés épuisent l'enfant et l'empêchent de jouer et d'apprendre [9].

La lutte contre le paludisme constitue donc une priorité nationale. La science ne détient pas encore la solution miracle contre le paludisme mais en combinant :

- l'usage des moustiquaires imprégnées d'insecticide ;
- la distribution des moustiquaires et des médicaments antipaludiques aux femmes enceintes dans le cadre des soins prénatals ordinaires ;
- l'administration sans retard d'un traitement antipaludique efficace à toute personne susceptible d'avoir contracté l'infection ;

➤ enfin, un système amélioré de veille épidémiologique, d'alerte et de riposte ;

on peut arriver à contrôler cette pathologie.

Concernant le traitement antipaludique efficace, il suggère des antipaludiques de bonne qualité. Cependant, des contrôles précédents ont démontré que certains médicaments ne répondaient pas aux critères de qualité. Ces études ont porté sur :

- La qualité des médicaments antipaludiques au Sénégal[1],
- La problématique de la qualité des médicaments dans le cercle de Sikasso et de Kadiolo [39],
- La qualité des médicaments antipaludiques (chloroquine et sulfadoxine-pyriméthamine) au Mali [7].

De plus, le partenariat mondial "Roll Back Malaria" [37], dont fait partie le Mali, prévoit dans son plan d'action de :

- mettre sur pied et renforcer un organisme efficace de contrôle, qui procédera à l'examen critique de toutes les demandes d'enregistrement de médicaments et sera doté de tous les pouvoirs pour effectuer des contrôles et faire respecter la législation,
- soutenir et contribuer à la mise en place et/ou à l'entretien de laboratoires nationaux et régionaux indépendants, chargés de contrôler la qualité des médicaments.

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre travail intitulé : contrôle de qualité de la Quinine et de l'Amodiaquine dont les objectifs sont :

**Objectif général**

- Déterminer le taux de non-conformité des médicaments étudiés.

**Objectifs spécifiques**

- Déterminer les paramètres impliqués dans la non conformité ;
- Déterminer les corrélations entre qualité et fabricants,
- Déterminer les corrélations entre qualité et source de détention.

# I- GENERALITES

## 1.1 Le paludisme

### 1.1.1 Historique

L'histoire du paludisme se confond avec celle de l'humanité et il est très probable que les ancêtres d'Homo sapiens souffraient déjà de fièvre tierce ou quarte dont l'allure intermittente et souvent saisonnière en zone tempérée ainsi que les rapports avec les eaux stagnantes des étangs et marais ont, depuis la plus haute antiquité, frappé les observateurs les plus attentifs [23].

Malaria et paludisme sont les deux termes compris partout, et les plus communément utilisés pour désigner la maladie dont nous parlons. De ces deux vocables, le premier impose à l'esprit l'idée du mauvais air, l'autre celle des marais, c'est à dire les deux causes étiologiques invoquées depuis des siècles pour expliquer les fièvres périodiques que nous identifions aujourd'hui au paludisme. Il semble que ce soit au Moyen Age que les deux mots "mala" et "aria" ont été réunis, en un seul, malaria, qui ne désignait d'ailleurs pas la maladie mais la cause la provoquant [42].

Ce n'est qu'aux environs de 1840 que l'adjectif « paludéen » commence à apparaître dans la littérature médicale associé à fièvre ou maladie. Ce n'est en 1851 que le *Nouveau Dictionnaire lexicographique et descriptif des Sciences Médicales et Vétérinaires* (Raige-Delorme, Boulet, Daremberg) inclut « paludéen » avec la définition suivante : *Paludéen*, adj. (de palus, marais) : qui a rapport aux marais, qui est causé par les effluves marécageux ; miasmes paludéens ; affections, fièvres paludéennes.

En 1867, A. Verneuil, chirurgien de l'hôpital Lariboisière, parlant au Congrès international de Médecine de Paris des patients, dit : «*L'opéré est (...) imprégné d'un poison comme dans la syphilis, le paludisme, la diphtérie, les fièvres éruptives et typhoïdes...* ».

Et voici le paludisme inclus, sous ce nom, en tant que maladie parmi d'autres affections déjà reconnues [42].

### **1.1.1.1 La découverte de l'agent du paludisme par Alphonse Laveran**

Au cours de minutieux examens anatomo-pathologiques, Laveran retrouve dans les vaisseaux les grains de pigments déjà décrits depuis le XVIIIème siècle, mais grâce à la multiplicité des examens, il comprend que là réside la seule constante de la maladie [22].

Le premier chapitre d'une monographie de Laveran datant de 1881 commence par cette phrase : « La présence dans le sang d'éléments pigmentés qui ont été considérés comme des leucocytes mélanifères constitue la lésion la plus constante, la plus caractéristique de l'impaludisme ».

Il s'attache alors à l'étude de ces granulations et les recherches sur des pièces d'autopsie [5] et dans le sang frais non coloré, ce qui à l'époque constitue une aberration. Il dispose d'un objectif sans immersion et d'un grossissement n'atteignant que la moitié de ce qu'on estime actuellement être un minimum. Il les rencontre à l'intérieur des leucocytes, on le savait déjà, mais surtout il découvre des corps sphériques accolés aux globules rouges et capables de mouvements amiboïdes. Ces corps, petits d'abord, et non pigmentés, se pigmentent à mesure qu'ils grossissent, tandis que les hématies pâlisent comme si elles se vidaient de leur matière au profit de ces granulations [22].

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

Ces corps ne ressemblent à aucun germe connu, aucun parasite décrit jusqu'alors.

Le 6 novembre 1880 :

Ce jour là, en examinant le sang d'un soldat impaludé de 24 ans en plein accès fébrile, il découvre sur le bord d'un de ces corps sphériques pigmentés, quatre flagelles qui s'agitent vigoureusement. L'hématozoaire du paludisme est découvert [19] [15].

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

### 1.1.1.2 Après la découverte de Laveran

En 1885-1886, à Padoue, Camillo Golgi observe le cycle érythrocytaire et le relie à la séquence des paroxysmes. Il différencie ainsi les fièvres tierces des fièvres quartes [14].

En 1889, Feletti et Grassi découvrent *Plasmodium vivax* et *malariae* [5].

La même année, Sakharov et en 1890, Marchiafava et Celli découvrent *Plasmodium falciparum* [15]. En association avec Bignami, ils étudient les différences morphologiques entre *Plasmodium falciparum* et les autres plasmodies, et l'évolution clinique des infections à *Plasmodium falciparum*.

En 1893, à nouveau Camillo Golgi décrit des formes non pigmentées dans des cellules endothéliales [14].

Enfin en 1922, le dernier des quatre plasmodies humaines, *Plasmodium ovale*, est découvert par Stephens [5].

Les accès de reviviscence sont, au début du XXème siècle, expliqué par une activité moindre de la quinine sur les formes en croissant. Ces dernières se comporteraient comme des graines et pourraient attendre le moment favorable pour reproduire une nouvelle attaque. C'est cette résistance, d'après l'auteur, qui expliquerait les rechutes, malgré les « beaux succès dus à la quinine » [36].

En 1948, Short, Garnham, Covell et Shute identifient les formes tissulaires intrahépatocytaires des hématozoaires (corps bleu), ils identifient le cycle hépatique chez le singe [22].

Des étapes tissulaires de *Plasmodium Falciparum* (Short, 1949), *Plasmodium ovale* (Garnham, 1954), *Plasmodium malariae* (Bray, 1959) sont découvertes plus tard [15].

Ils permettent ainsi de compléter la connaissance du cycle du parasite et d'expliquer les rechutes de la maladie observées dans certaines formes plasmodiales [19].

Short et Garnham, en 1948, après trois années de recherches, prouveront par l'inoculation d'un broyat de 500 *An. Maculipennis* infectés par *Plasmodium cynomolgi*, qu'ils se développent dans des hépatocytes. En mars 1948, la preuve sera faite pour l'homme par une biopsie hépatique effectuée le septième jour après une inoculation intraveineuse de 200 glandes salivaires de moustiques porteurs [14].

En 1976, a lieu la première culture *in vitro* de *Plasmodium falciparum* [5] par Trager et Jensen.

Lysenko formule en 1976-78 une théorie sur le polymorphisme des sporozoïtes de *Plasmodium vivax* [15].

Bray et Garnham pensent que quelques sporozoïtes restent latents dans le foie (hypnozoïtes) et sont responsables des reviviscences. Ils élucident ainsi en 1982 la question de ces accès survenant à distance.

### **1.1.1.3 La transmission**

La relation avec le moustique a mis longtemps à être comprise et acceptée.

Le vétérinaire Peter Christiaan Abildgaard en 1790 prouve le possible passage d'un parasite par un hôte d'une autre espèce qui avait observé certains parasites chez des poissons, puis chez des poules d'eau mangeant les poissons [14].

En 1854, Louis Daniel Beauperthuis précise que par temps froid il n'y a pas de moustiques et pas de malaria [14]. Il explique ainsi le besoin de chaleur des anophèles femelles pour leur activité génitale.

La transmission d'un agent pathogène par un arthropode n'était dorénavant plus une idée farfelue. Rechercher une telle transmission devenait une question de bon sens depuis que Gerhardt, en 1880, avait infecté une personne saine en lui inoculant le sang d'un paludéen.

## 1.1.2 Définition du paludisme

### 1.1.2.1 Définition

Endémie parasitaire majeure, le paludisme est une érythrocytopathie hémolysante souvent fébrile due à un hématozoaire du genre plasmodium, transmis par un moustique.

### 1.1.2.2 Agent pathogène [12]

L'agent pathogène est le Plasmodium dont quatre espèces parasitent l'homme : *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax* et *P. malariae*.

Ces quatre espèces plasmodiales sont des protozoaires intracellulaires dont la multiplication est asexuée (ou schizogonie) chez l'homme et sexuée (ou sporogonie) chez le moustique vecteur.

- *P. falciparum* : c'est l'espèce la plus redoutable, celle qui tue ; c'est aussi la plus largement répandue, mais dans les régions chaudes seulement. En effet, le développement du cycle chez le moustique nécessite une température supérieure à 18°C ; d'où l'absence de cet hématozoaire dans les montagnes tropicales et dans les régions tempérées.

- *P. vivax* : largement répandu, mais moins intensément que *P. falciparum*. Cette espèce plasmodiale se rencontre du 37<sup>ème</sup> degré de latitude Nord au 25<sup>ème</sup> degré de latitude sud.

- *P. ovale* : très proche de *P. vivax*, avec lequel il a longtemps été confondu, il le remplace là où cette espèce n'existe pas (Afrique noire).

- *P. malariae* : sa distribution géographique est clairsemée.

Au Mali, les quatre espèces existent avec une nette prédominance de *P. falciparum*, 80% à 95% de la formule parasitaire.

### **1.1.2.3 Agent vecteur [12]**

Ce sont les femelles de certaines espèces d'anophèles. Ce sont des moustiques Culicidés de la sous-famille des Anophélinés. Les anophèles femelles se reconnaissent à leur position de repos oblique par rapport au support sur lequel ils sont posés et à leurs appendices céphaliques.

La reproduction des anophèles exige du sang, de l'eau et de la chaleur. La femelle fécondée ne peut pondre qu'après un repas sanguin pris sur l'homme ou l'animal, au décours duquel ses follicules ovariens se développent rapidement.

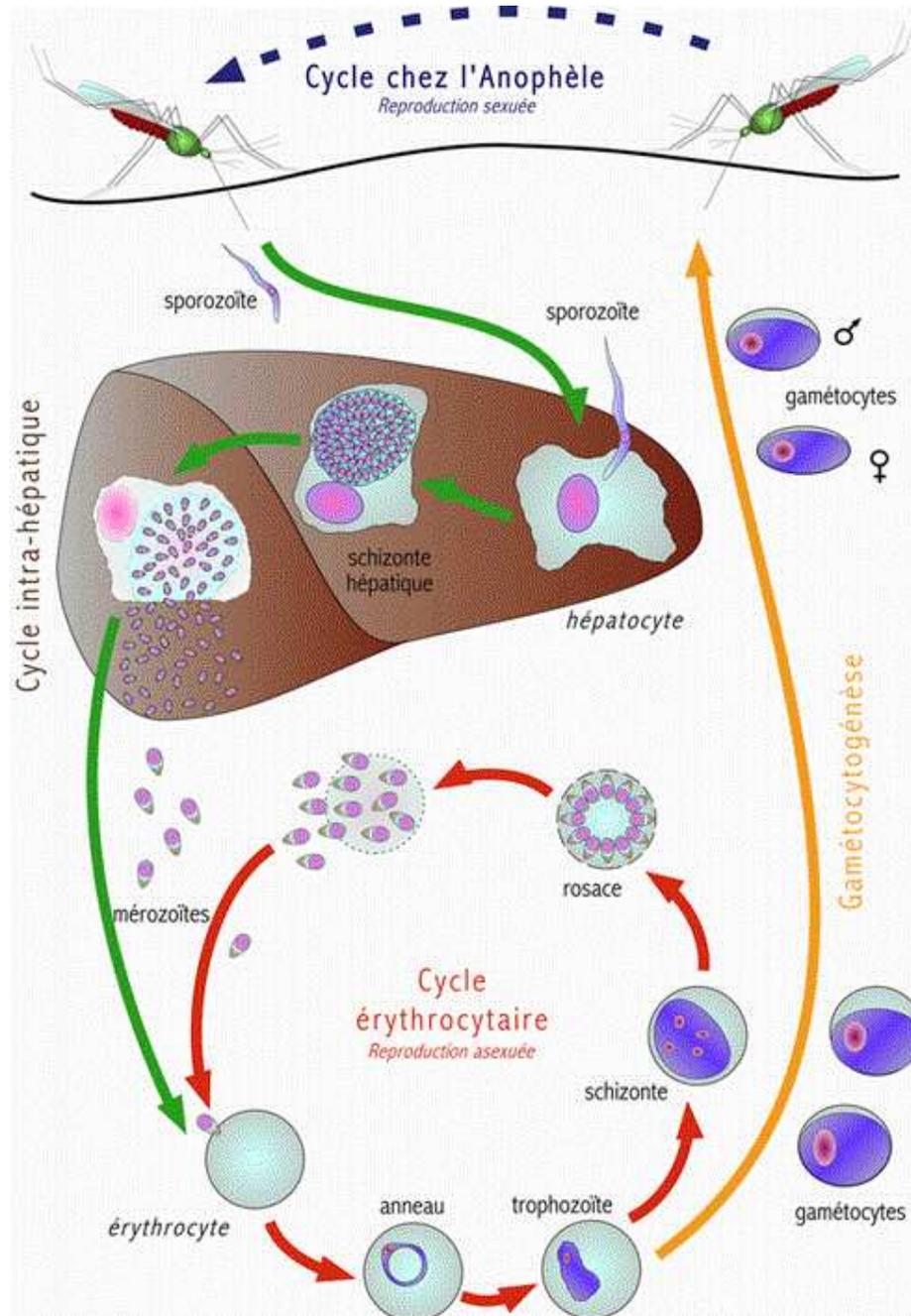
Les mâles meurent rapidement après la fécondation, les femelles vivent au maximum un mois. Elles piquent surtout la nuit.

### **1.1.2.4 Cycle du parasite (figure 1) : [33]**

La transmission du paludisme se fait habituellement par la piqûre de l'anophèle femelle infectée au cours de son repas sanguin.

Les parasites injectés dans la circulation sanguine envahissent rapidement les cellules hépatiques et, au cours des prochains 5 à 15 jours, ils vont croître, se multiplier avant d'être libérés dans la circulation sanguine où ils envahissent les globules rouges. Ceci démarre le « cycle de l'étape sanguine » du parasite et c'est à ce moment-là que les symptômes de la maladie apparaissent.

Une fois que le parasite pénètre dans un globule rouge il se multiplie jusqu'à ce qu'il finisse de faire éclater le globule rouge qui libère à nouveau les parasites de manière cyclique.



**Figure 1:** Cycle du parasite chez l'homme [33].

### 1.1.3 Traitement [17]

#### 1.1.3.1 les différents antipaludiques

On distingue les schizonticides et les gamétocytocides :

- *les schizonticides à action rapide* : la quinine et les amino-4-quinoléine ;

- *les schizonticides à action lente* : les antifoliques (dapsone et sulfadiazine) ; les antifoliniques (proguanil et pyriméthamine) ; les antibiotiques (doxycycline) ;

- *les schizonticides à découverte plus récente* : méfloquine ; halofantrine ; artémisine et dérivés ; pyronaridine ;

- *les gamétocytocide ou hypnozoïte* : amino-8-quinoléine.

#### 1.1.3.2 Schémas thérapeutiques :

- Cas d'une primo-infestation par *P.vivax*, *P.ovale*, *P.malariae* ou *P.falciparum* non chimiorésistant :

Chloroquine per os ou IM pendant 3 jours : 25mg/kg

- En cas de primo-infestation par *P. falciparum* chimiorésistant :

- Amodiaquine : 30mg/kg sur 3 jours
- Mefloquine : 15mg/kg en dose unique
- Halofantrine : 24mg/kg en 3 doses fractionnées à intervalle de 6h
- Sulfadoxine-Pyriméthamine : 1500mg/75mg en dose unique
- Quinine : 24mg/kg quotidiennement en 3 doses fractionnées pendant 3, 7 ou 10 jours.

- En cas de neuropaludisme :

Traitement à mettre en œuvre en urgence absolue

Quinine en perfusion pendant 3 jours, puis per os + Doxycycline si nécessaire et médication symptomatique.

- Paludisme de la femme enceinte :

Seuls quinine, proguanil et chloroquine sont autorisés.

Le sulfadoxine-pyriméthamine peut être utilisé avec précautions après le premier trimestre de la grossesse.

### **1.1.4 PHYSIOPATHOLOGIE [18]**

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

#### **1.1.4.1 Accès simple**

Dans un accès simple, la symptomatologie est liée à la schizogonie érythrocytaire.

➤ La fièvre, concomitante de la lyse des hématies parasitées est due à la libération d'un pigment pyrogène. Lorsque la parasitémie atteint un certain seuil, variable d'un individu à l'autre, la quantité d'hémozoïne libérée détermine un accès fébrile, cyclique ou non. Au cours d'une primo-invasion, l'éclatement des hématies, asynchrone, entraîne une fièvre en plateau ;

➤ L'anémie est hémolytique, due à la lyse des hématies parasitées à laquelle viennent s'ajouter des destructions prématurées

---

par des phénomènes d'immuno-hémolyses, d'auto-immunisation, de fragilisation des hématies et d'opsonisation ;

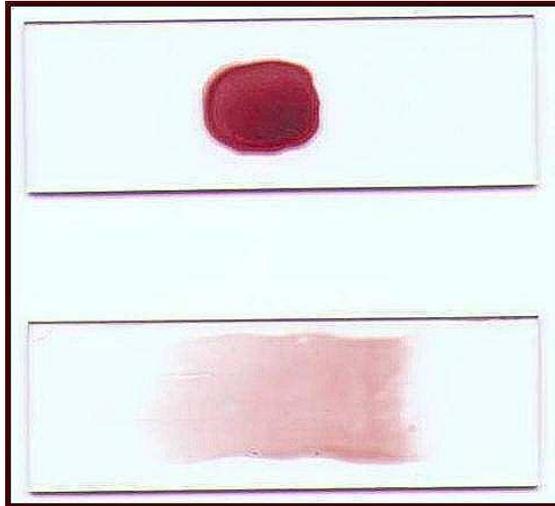
- La thrombopénie est due à une séquestration des plaquettes ;
  
- L'hyperactivité du système des phagocytes mononucléés entraîne une hépatosplénomégalie. La splénomégalie tropicale serait due à des complexes immuns macromoléculaires ;
- L'hyperglycémie est la conséquence d'une consommation du parasite et de l'action directe de la quinine ;
- L'ictère est mixte, hémolytique et dû à une défaillance hépatocellulaire.

#### **1.1.4.2 Accès pernicieux**

Dans un accès pernicieux, aux phénomènes précédents, majorés par une parasitémie élevée, s'ajoute une multiplication rapide dans les capillaires profonds avec anoxie cellulaire. Celle-ci a une étiologie complexe : outre l'hémolyse, il existe une cyto-adhérence des hématies parasitées qui entraîne des micro-thromboses et un ralentissement circulatoire.

### 1.1.5 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE [18]

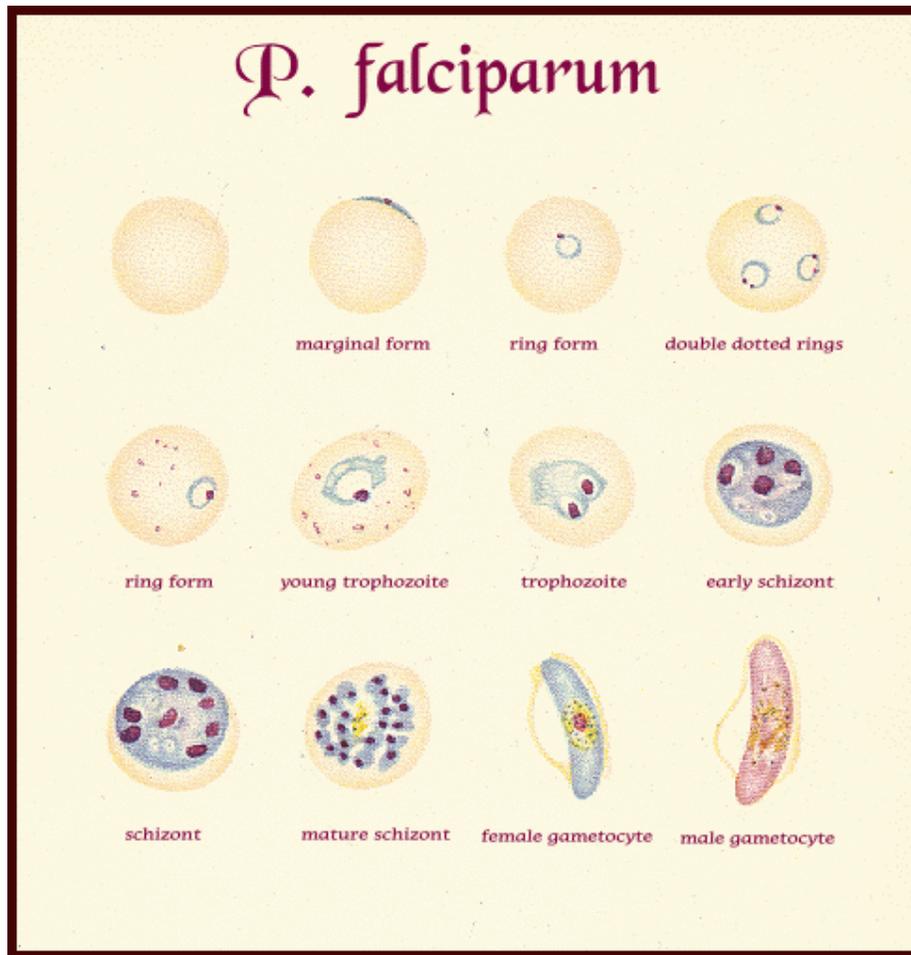
La recherche de plasmodies dans les hématies par frottis mince et goutte épaisse (figure 2) après coloration panoptique est le 1<sup>er</sup> examen à demander, en exigeant un résultat immédiat.



**Figure 2** : Représentation d'une Goutte Epaisse (1ere lame) et d'un Frottis.

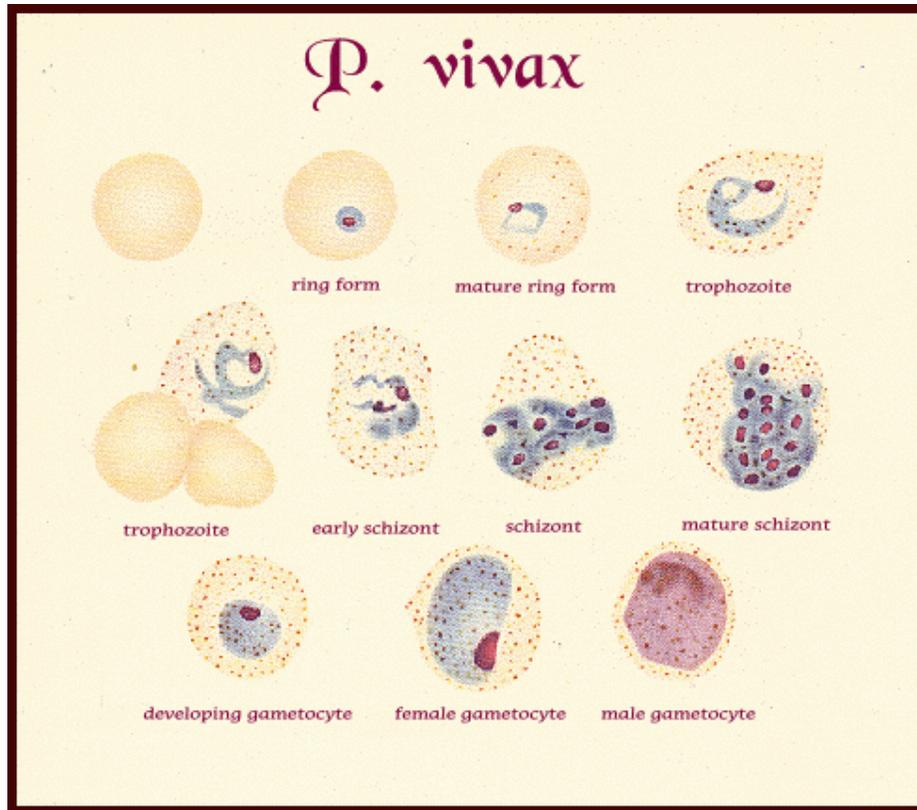
Le Paludisme est une urgence médicale. Le laboratoire doit préciser l'espèce plasmodiale en cause et l'importance de la parasitémie.

➤ Avec *P. falciparum*, on trouve habituellement des trophozoïtes et des gamétocytes, parfois un polyparasitisme, évocateur de malignité (figure 3).

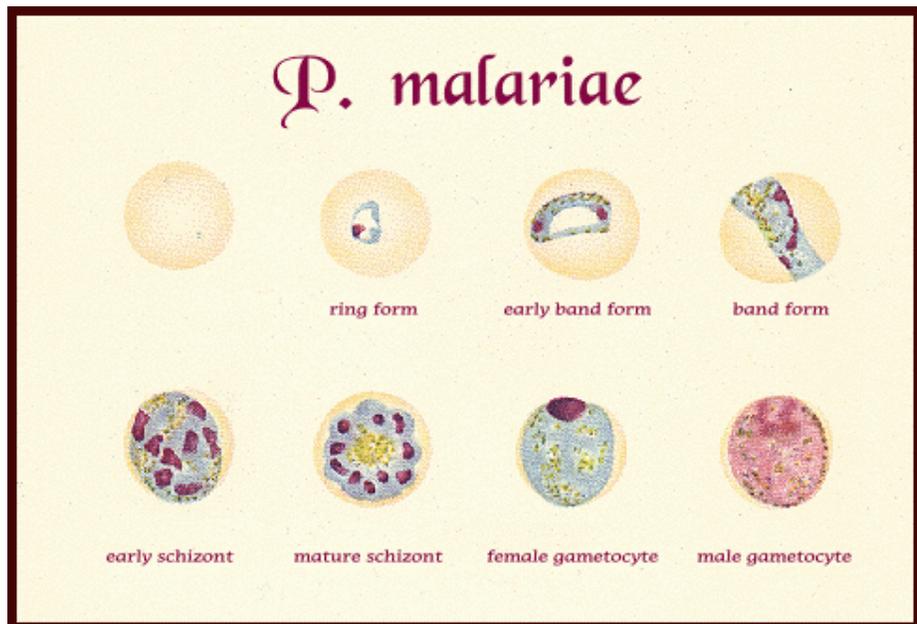


**Figure 3** : Différentes formes de *P. falciparum*

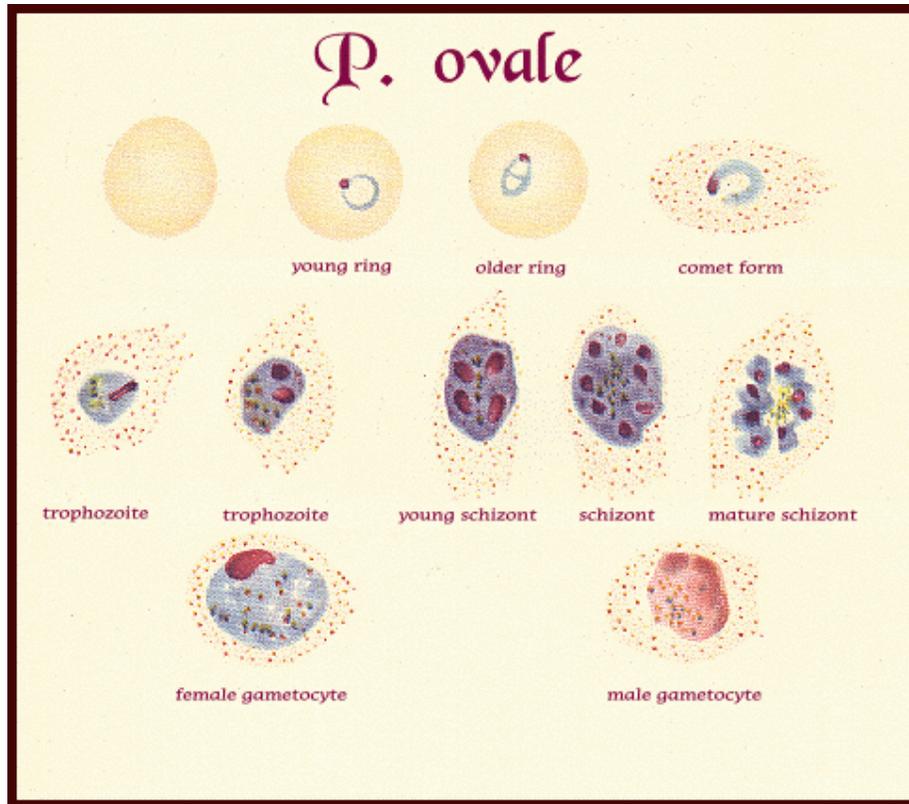
➤ Au contraire, tous les stades de la schizogonie érythrocytaire et des gamétocytes peuvent se voir à l'examen du sang périphérique avec les autres espèces.



**Figure 4** : Différentes formes de *P. vivax*



**Figure 5** : Différentes formes de *P. malariae*



**Figure 6** : Différentes formes de *P. ovale*

➤ Actuellement, seuls les accès dus à des souches résistantes et imparfaitement traités peuvent poser des problèmes de diagnostic biologique direct. Dans ce cas, un examen sérologique à la recherche d'anticorps spécifiques est justifié, il montrera un taux élevé d'anticorps. Mais en dehors de ce cas précis et du paludisme viscéral évolutif, le diagnostic immunologique n'est pas d'un grand secours : tous les sujets impaludés peuvent présenter des anticorps, sans pour autant faire un accès aigu.

➤ L'anémie est constante, avec un taux élevé de réticulocytes une hémoglobinémie basse, longue à remonter après traitement. Elle s'ajoute souvent à une anémie chronique, d'étiologie autre, en zone tropicale.

- L'étude de la lignée blanche montre une augmentation des polynucléaires neutrophiles, en phase d'invasion à laquelle succède une neutropénie. Des leucocytes mélanifères ne se voient qu'après une longue impaludation.
- La thrombopénie est constante, importante et se restaure remarquablement sous traitement. Les plaquettes sont séquestrées et non détruites.
- Une hyperbilirubinémie libre est due à l'hémolyse ; conjuguée, elle est due au dysfonctionnement hépatique.
- Le cholestérol abaissé.
- Le protidogramme montre une augmentation des gammaglobulines d'abord des IgM puis des IgG. Ces dernières ne retournent que lentement à la normale.
- Les anticorps spécifiques apparaissent tôt. Leur intérêt diagnostique est limité.
- L'intégrité de la fonction rénale doit être contrôlée sur les taux d'urée et de créatinine. Le syndrome néphrotique dû à *P. malariae* n'a pas de particularité biologique.

### **1.1.6 Situation du paludisme au Mali**

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-climatologiques (3 à 4 mois en moyenne) ; ce qui détermine selon les études du DEAP/MRTC cinq faciès épidémiologiques :

- Un faciès de transmission saisonnière longue de 4 à 6 mois au sud de la zone soudano-guinéenne.

- Un faciès de transmission saisonnière courte de 3 à 4 mois en zone nord soudanienne et au sahel.

- Un faciès de transmission saisonnière sporadique voire épidémique au sahara.

- Un faciès de transmission bi ou plurimodale dans le delta inférieur du Niger et zone de barrage. Zone peu propice à l'impaludation en milieux urbains.

Les pics de transmission se situent en Octobre – Novembre.

Le paludisme est à l'origine d'une très forte morbidité au Mali :

- Premier motif de consultation (33%)

- Première cause de convulsion fébrile (50%) au service de

pédiatrie de Gabriel TOURE

- Deuxième cause des affections fébriles chez les adultes dans les services de médecine à l'Hôpital du Point G (13%).

- Cause de 50% d'anémie chez les femmes enceintes.

- Première cause de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans ; le taux de létalité se situe entre 16 et 25%.

## 1.2 les médicaments antipaludiques

### 1.2.1 Historique

#### 1.2.1.1 La quinine

L'écorce de quinquina est utilisée pour soigner la fièvre intermittente vraisemblablement depuis des centaines d'années par les indigènes du Pérou et d'Equateur [3].

Les Péruviens travaillant dans des mines froides et humides appartenant à des espagnols, auraient utilisé l'écorce d'un arbre jaune, le quinquina, pour soulager les frissons. Il vint à l'esprit des médecins espagnols et des pères jésuites que ces écorces pouvaient être utiles pour traiter les fièvres intermittentes. Ils soignèrent les paludéens et confirmèrent leur hypothèse.

En 1620, un père jésuite, Don Francisco Lopez d'après certaines sources [15], ou Huan Del Véga selon d'autres documents [16], lors des conquêtes d'Amérique latine, reconnaît les vertus curatives de la poudre préparée à partir de l'écorce de quinquina et distingue les fièvres qui réagissent favorablement et celles qui lui résistent.

Au milieu du XVIIème siècle, les chercheurs affinent la recherche et découvrent progressivement les principes actifs renfermés dans l'écorce de quinquina et leurs applications à bon escient.

Gize, en 1816 étudie l'extraction du cristal de quinine de l'écorce de quinquina [15].

Néanmoins la véritable avancée revient aux deux pharmaciens, Joseph Pelletier et Joseph Bien-Aimé Caventou qui isolent en 1820 l'alcaloïde actif de l'écorce de quinquina. L'ancienne forme abrégée de *quinquina*, *quina*, a servi à former le dérivé savant *quinine* (1820), nom d'un des premiers alcaloïdes isolés, par les deux pharmaciens français.

La quinine est le premier des alcaloïdes extraits du quinquina. Le mot *quinquina*, est considéré comme l'altération (attestée 1661) de *Kinakina* (1653), mot emprunté à l'espagnol *quinaquina*, lui-même du quechua (langue indienne du Pérou). *Kinakina* désigne une espèce d'arbre et son écorce aux propriétés toniques et fébrifuges.

C'est Linné qui désigna par le terme *cinchona* l'ensemble des espèces de plantes conduisant par broyat à la drogue: il avait fait au passage une faute d'orthographe, omettant le premier « h » [3].

#### - **Mode d'administration**

Cette médication était administrée avec du vin la plupart du temps, à cause de son goût amer. Néanmoins il était très difficile pour de nombreux patients de l'avalier, car provoquant de violentes nausées [3].

Une prescription de 1781 recommande de faire macérer une once de la meilleure « écorce de jésuites » pendant cinq ou six jours dans une bouteille d'eau de vie, de gin ou d'une autre boisson alcoolisée, et d'en prendre un verre deux à trois fois par jour. Cela représentait approximativement 1 à 2 grammes de quinine par jour.

Il semble que le Gin Indian Tonic tire son origine de ce mélange quinine-gin. Les Anglais appréciaient ce breuvage mais il ne pouvait pas suffire en cas d'accès palustre, ne contenant que très peu de quinine (15 mg/l) [3].

La quinine pouvait également être administrée sous forme de granules, un grain de quinine représentant 0.053 gr, soit 19 grains pour faire 1 gr [11].

### - **Posologie**

Jusqu'au début du XXème siècle, la prescription de quinine n'était pas codifiée et chaque thérapeute proposait des solutions différentes.

Dans *Ainsi parlait Esculape*, en 1941, Eyraud [3] explique la préparation du quinquina concentré pour l'utiliser « contre les tempéraments chétifs, la léthargie et les fièvres intermittentes. » :

« Prenez une once de bon quinquina sous forme de poudre, mettez la dans un verre, et ajoutez une pinte d'un vin rouge excellent, fermez hermétiquement la bouteille que vous exposerez à l'air libre pendant la saison d'été et près du feu durant l'hiver en la secouant de temps en temps au cours des 24 heures de préparation. Le malade devra prendre un verre plein toutes les quatre heures, mélangé aux aliments, afin que l'effet ne soit pas trop rapide et éphémère ».

Talbot, qui guérit le Roi Soleil, présentait le quinquina sous forme d'infusions, mélangeait la drogue selon la nécessité avec des racines, parfois des graines d'opium, dans le but d'avoir une action plus rapide [2].

### **1.2.1.2 Les produits de synthèse**

Les premières thérapeutiques de synthèse issues d'une recherche qui se développe commencent à faire leur apparition autour de la première guerre mondiale.

Les premiers travaux aboutissent à la synthèse des amino-8-quinoléines. La quinine fut reconstituée en France sous le nom de Praequine® en 1931. Dès les années 1930-1940, les amino-4-quinoléines sont mises au point [5].

La chloroquine (Nivaquine®), produit synthétique appartenant à la classe des amino-4-quinoléines, est développée en 1934 par une

compagnie pharmaceutique allemande. La première amino-4-quinoléine portait le nom de Resochin®. Des modifications quelques années plus tard donnèrent Sontochin®.

En 1943, Sontochin® fut acquis par les Américains quand Tunis fut libéré des Allemands. Sa composition changea encore légèrement et il fut renommé chloroquine (Nivaquine® en France) [10] [20] [15].

Pendant la seconde guerre mondiale, les Japonais empêchent l'accès aux plantations indonésiennes de quinquina, ce qui entraîne une intensification de la recherche, ouvrant la voie du développement et de l'utilisation des antimalariques de synthèse (amino-4-quinoléines) [2][19].

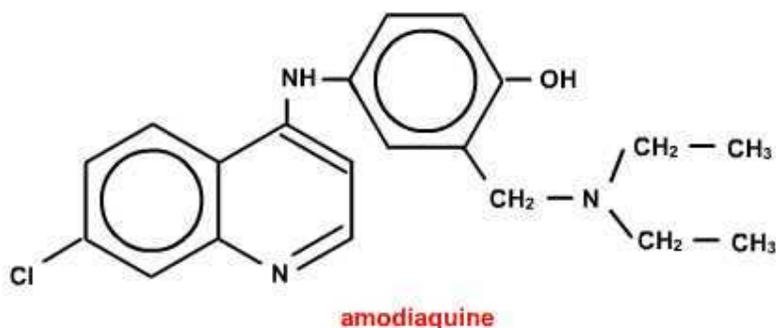
L'amodiaquine (Flavoquine®) est découverte en 1944 [5].

## 1.2.2 structures et mécanismes d'action

La Quinine et l'Amodiaquine sont des lysosomotropes.

### 1.2.2.1 Amodiaquine

#### - Structure



### - Mécanisme d'action

L'amodiaquine appartient à la famille des amino-4-quinoléïnes. Elles sont aspirées par l'hématozoaire intra érythrocytaire et se concentrent dans la vacuole nutritive. Ce rôle de pompe aspirante se joue plus chez les plasmodies chimiorésistantes qui sont capables de rejeter l'antipaludique hors de la vacuole. Les amino-4-quinoléïnes sont des schizonticides de la forme endoérythrocytaire sans action sur les formes exo érythrocytaires tissulaires. Elles auraient de plus un certain pouvoir gamétocide contre *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*; Mais non contre *P. plasmodium* [4].

L' amino-4-quinoléïne pénètre préférentiellement dans l'hématie parasitée du fait de ses propriétés de base faible qui lui permettent de se concentrer activement dans la vacuole nutritive de l'hématozoaire dont le pH est acide. Dans la vacuole nutritive, la présence d' amino-4-quinoléïne à taux élevé augmente le pH et inhibe sans doute l'activité des protéases qui séparent l'hémoglobine en fractions indispensables à la croissance de l'hématozoaire.

Les hypothèses actuelles concernant le mécanisme d'action se centrent autour de l'interaction de la drogue avec l'hématine, produit de dégradation de l'hémoglobine. En effet, dans la vacuole digestive, le parasite séquestre l'hématine libre dans une macromolécule non toxique pour lui-même, appelée hémozoïne. Le mécanisme d'action le plus convaincant semble être une inhibition de ce processus responsable de la détoxification d'un métabolite produit lors de la dégradation de l'hémoglobine et très probablement l'empêchement de la cristallisation du métabolite hématine en hémozoïne, produit non toxique pour le parasite.

Deux mécanismes pourraient rendre compte de cette interférence avec les fonctions de la vacuole digestive :

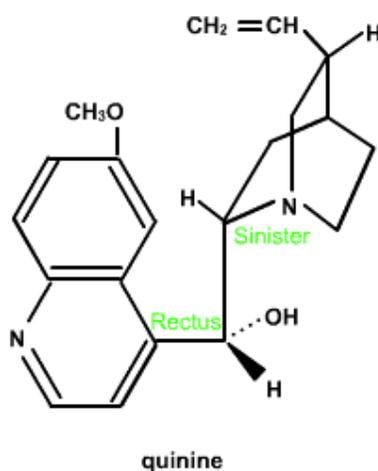
- une augmentation du pH vacuolaire qui altérerait la physiologie de cet organe

- l'amodiaquine peut inhiber la polymérisation de l'hème à des concentrations plus faibles que celles de la chloroquine, probablement en inhibant la dégradation de l'hème par la glutathione [4].

### 1.2.2.2 Quinine

#### - Structure :

La quinine contient un noyau quinoléine lié par un alcool secondaire à un noyau quinuclidine. Une chaîne latérale méthoxy est liée au cycle quinoléine et un groupement vinyl au cycle quinuclidine. Chaque substitution sur la structure chimique de la quinine modifie les actions pharmacologiques quantitativement mais non qualitativement.



---

**- Mécanisme d'action :**

Alcaloïde extrait du quinquina, la quinine est le premier antipaludique naturel et demeure l'antipaludique majeur. Elle serait active par son noyau quinoléine et son radical méthanol en position 4 en bloquant comme les autres quinoléines la division du trophozoïte en schizonte [4].

Elle a une activité optimale contre les trophozoïtes âgés et les jeunes schizontes. La quinine se lie aussi à l'hème ; le complexe quinine-hème est capable d'endommager les membranes parasitaires par peroxydation lipidique et par libération d'hème en présence de glutathion. La quinine bloque les canaux Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup> des cellules de mammifères.

Elle entraîne aussi une diminution de conductivité électrique dans la membrane des hématies parasitées, suggérant qu'elle bloque aussi le transport ionique [11]. Son activité sur *P. falciparum* exige des concentrations plasmatiques de 10 +/- 3mg/l, plus importantes que celles nécessaires pour *P. vivax*.

La quinine est une base bivalente faible : elle donne des sels basiques qui sont en fait des sels neutres ; et des sels neutres qui sont en fait acides. On emploie en thérapeutique les sels basiques, les moins néocrosant.

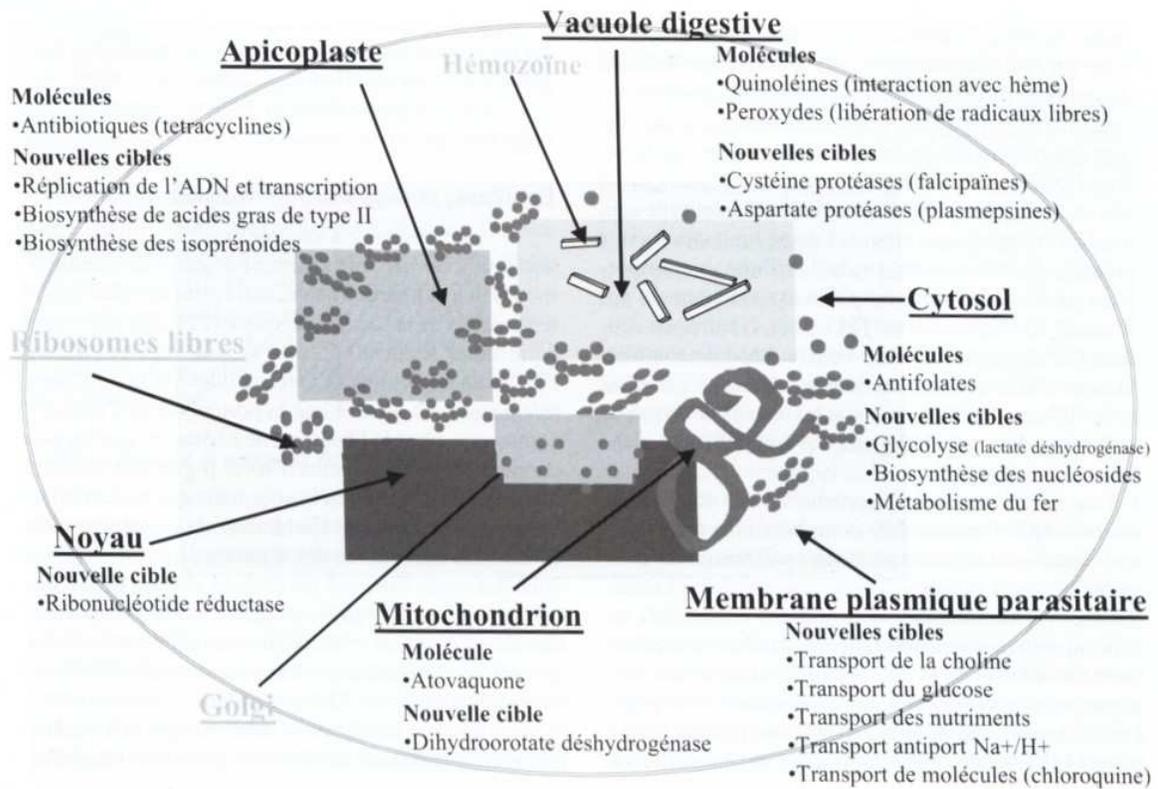
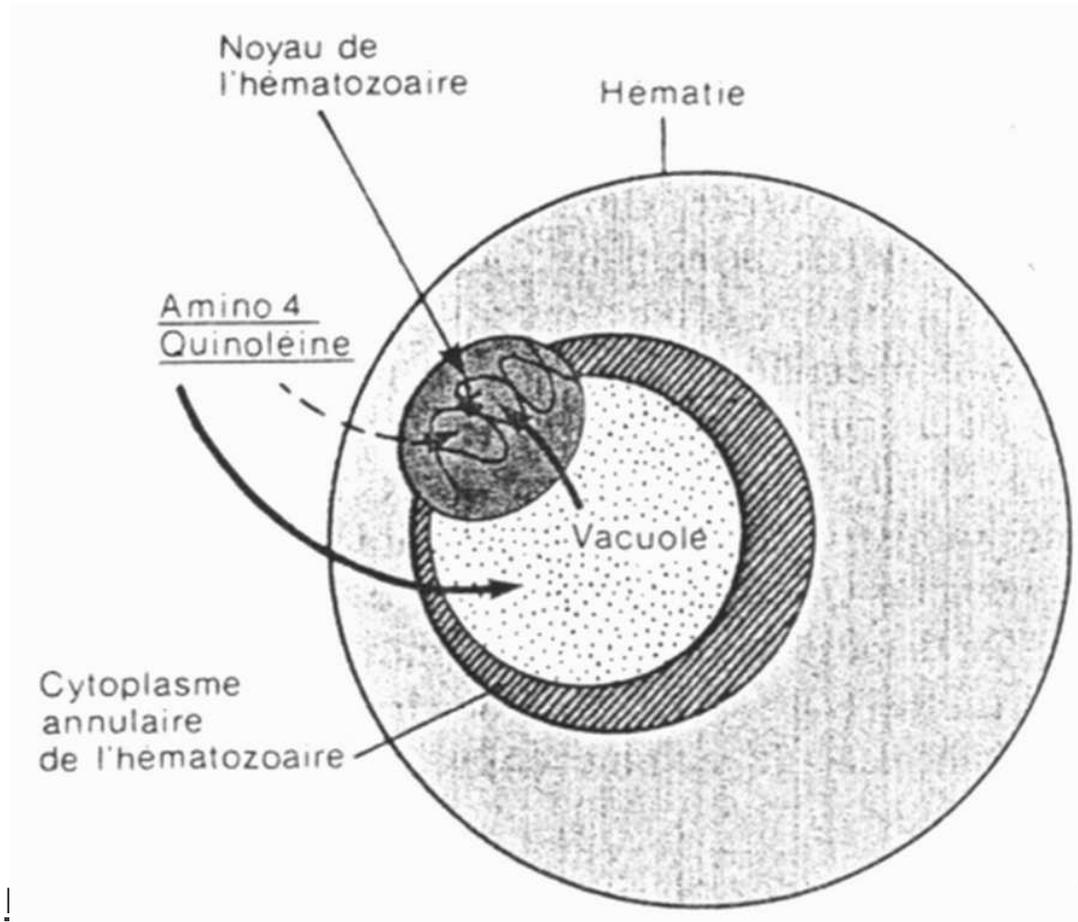


Figure 1 - Cibles avérées et potentielles des antipaludiques actuels et des nouvelles molécules en cours d'évaluation.

**Figure 7** : Cibles avérées et potentielles des antipaludiques actuels et des nouvelles molécules en cours d'évaluation.



**Figure 8** : Mécanisme d'action des amino-4-quinoléine [12].

## **1.2.3 Quelques définitions à connaître**

### **1.2.3.1 Médicament**

Le médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et/ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs organismes.

#### **1.2.3.1.1 Médicament générique [35]**

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 marques.

#### **1.2.3.1.2 Dénomination Commune Internationale**

Selon l'OMS, c'est le nom reconnu à l'échelle mondiale pour désigner chaque substance pharmaceutique en substitution à son nom chimique rarement simple [35].

#### **1.2.3.1.3 La qualité [34]**

Telle que définie par Academy of pharmaceutical sciences : 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.

### **1.2.3.2 Contrôle de qualité [16]**

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.

### **1.2.3.3 Résistance [25]**

On entend par résistance aux antipaludiques l'aptitude d'une souche parasitaire à survivre ou à se multiplier malgré l'administration et l'absorption d'un médicament donné à des doses égales ou supérieures à celles qui sont habituellement recommandées mais qui restent dans les limites de tolérance du sujet.

#### **1.2.3.4 Combinaisons thérapeutiques [25]**

Le traitement par combinaison d'antipaludiques consiste dans l'administration simultanée de deux schizonticides sanguins ou davantage dont les modes d'action sont indépendants et dont les cibles biochimiques intra parasitaires sont différentes.

Ces combinaisons thérapeutiques peuvent se présenter soit sous forme de combinaison fixe, dans lesquelles les principes actifs sont associés à l'intérieur d'une même forme galénique ou encore dans l'administration simultanée de plusieurs médicaments en comprimés ou gélules distincts.

## **II METHODOLOGIE**

### **2.1 Type et période de l'étude**

Il s'agit d'une étude prospective allant de septembre 2003 à novembre 2004

### **2.2 Cadre de l'étude**

L'étude s'est déroulée au Laboratoire National de la Santé à Bamako et au niveau de toute la chaîne de distribution des médicaments.

### **2.3 Echantillonnage**

L'échantillonnage a porté sur :

- la quinine comprimé et solution injectable, en DCI et en générique de marque et,
- l'amodiaquine comprimé et sirop, en DCI et en générique de marque.

Les prélèvements ont été effectués essentiellement dans le district de Bamako et suivant la chaîne de distribution à savoir :

- la PPM,
- les grossistes,
- les pharmacies,
- et les centres de santé.

Tous les échantillons prélevés ont été étiquetés et codifiés. Ce code comportait : la date de prélèvement, le lieu de prélèvement, la quantité prélevée, le nom 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, le pays d'origine du produit, et les conditions de stockage.

## **2.4 Méthodes utilisées**

### **2.4.1 Matériel utilisé**

#### **2.4.1.1 Equipement :**

Burette graduée, bêcher, fiole jaugée (100ml, 250ml, 1000ml, 10ml et 50ml), pipettes graduées, éprouvettes, mortier en porcelaine, papier pH, erlenmeyer, tube à essai, pissette, poire, ampoule à décanter.

#### **2.4.1.2 Réactifs :**

Chloroforme, soude, acide chlorhydrique, acide perchlorique, acétate mercurique, acide acétique glacial, acide nitrique, phénophtaleine, acide sulfurique, anhydride acétique, violet cristallisé, nitrate d'argent, naphthobenzéine, réactif de Liebermann

#### **2.4.1.3 Appareillage**

##### **- Le spectrophotomètre [41]**

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.

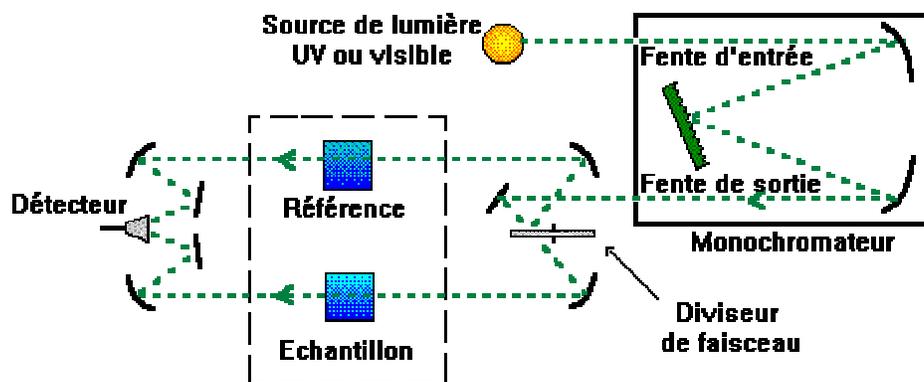
L'analyse spectrophotométrique est fondée sur l'étude du changement d'absorption de la lumière par un milieu, en fonction de la variation de la concentration d'un constituant. On détermine la

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 sensiblement monochromatique. Ces méthodes d'analyse sont intéressantes car elles permettent de travailler sur de faibles quantités de substances et sont non destructrices vis-à-vis de l'échantillon. Elles s'appliquent à un très grand nombre de dosages.

La colorimétrie est un cas particulier de la spectrophotométrie dans le domaine du visible. On utilise une source de lumière blanche et les déterminations sont faites à l'aide d'un instrument simple appelé colorimètre. Une cellule photoélectrique permet d'apprécier l'intensité de la coloration. On utilise une lumière dont les longueurs d'ondes se situent dans un domaine spectral relativement étroit grâce à des filtres qui ne transmettent que des longueurs d'ondes d'une petite région du spectre.

#### Éléments constituant un spectrophotomètre U.V./visible



**Figure 9** : schéma de principe d'un spectrophotomètre à double faisceau

Un spectrophotomètre comprend 4 parties essentielles :

- source lumineuse

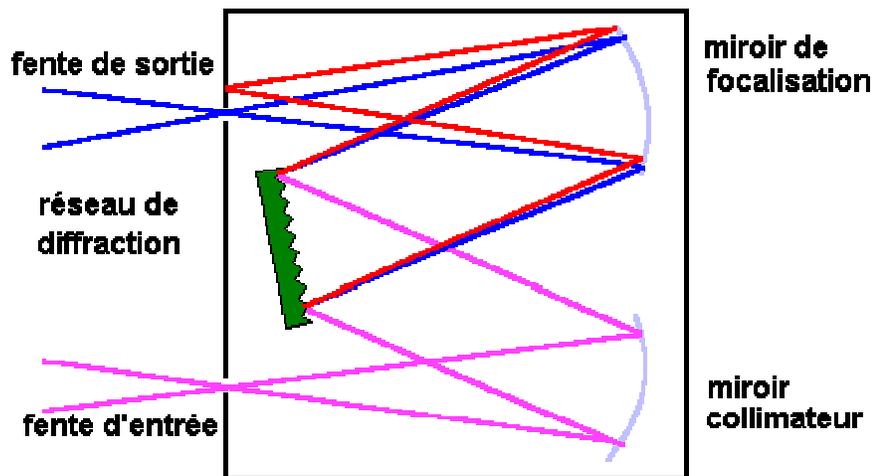
Elle est constituée par :

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

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 10** : 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.

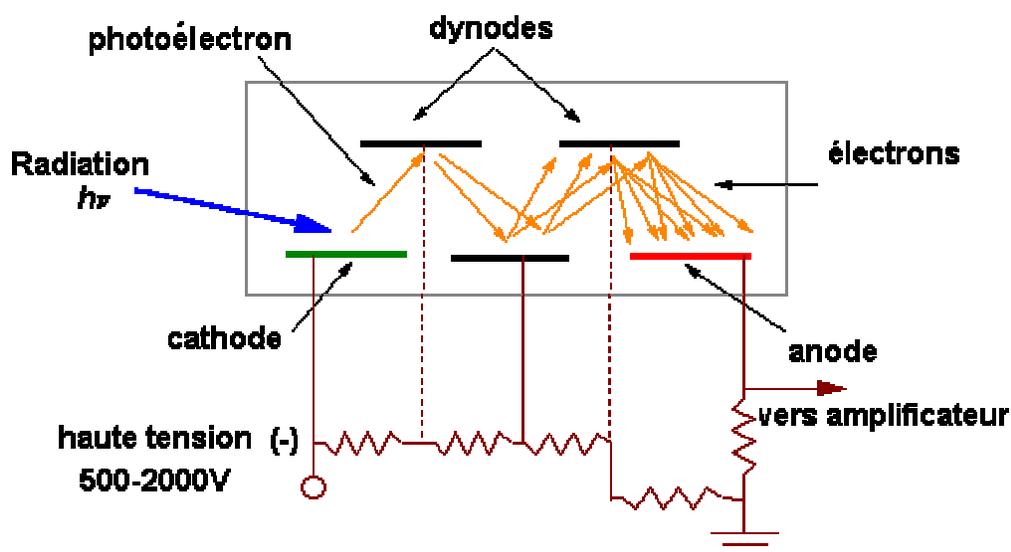
- barrette de diodes

L'emploi d'une barrette de diodes permet une mesure simultanée sur toute l'étendue du spectre. Une barrette CCD est un alignement de photodiodes de petites dimensions (14 $\mu$ m x 14  $\mu$ m) qui fonctionnent en intégrateur de lumière. La charge qui apparaît dans une photodiode est proportionnelle à l'exposition, c'est à dire au produit de l'éclairement par le temps de pose et elle dépend de la longueur d'onde. A la fin de la pose, le contenu des capteurs est transféré dans un registre analogique à décalage et une nouvelle pose commence. Ce registre transmet les données mémorisées en mode série, c'est à dire l'une après l'autre à un rythme fixé par l'électronique de commande de la barrette CCD. Ces données apparaissent sous forme de tension. Dans le spectrophotomètre Mécacel, ces tensions sont converties en un tableau de nombres par l'interface qui relie le spectrophotomètre à l'ordinateur. Le logiciel traite ce tableau de valeurs.

Couplé à un ordinateur, le spectrophotomètre permet de tracer très rapidement des spectres d'absorption. Le logiciel gère le temps de pose du capteur CCD.

- photomultiplicateur

Une radiation incidente arrache un électron de la cathode par effet photoélectrique. Cet électron est alors accéléré vers une seconde électrode appelée dynode portée à un potentiel supérieur. L'énergie de l'électron incident est suffisante pour arracher plusieurs autres électrons et ainsi de suite, d'où l'effet multiplicatif. Pour un électron arraché sur la cathode on peut récupérer jusqu'à  $10^6$  électrons sur l'anode.



**Figure 11** : photomultiplicateur

**- Lampe à rayonnement UV pour analyse [30]**

Utilisez comme source de rayonnement UV, une lampe de quartz à vapeur de mercure. Un filtre approprié permet d'éliminer les radiations visibles du spectre émises par cette lampe.

Lorsqu'il est précisé dans la pharmacopée que l'examen est fait en lumière UV à 254 nm ou à 365 nm, utilisez un dispositif composé d'une lampe à vapeur de mercure et d'un filtre dont le spectre de rayonnement présente une bande d'intensité maximale au voisinage de 254 nm ou de 365nm. La lampe doit pouvoir révéler avec certitude une tache témoin de salicylate de Na de 5 nm environ de diamètre placé normalement à la source sur un support de gel de silice GR.

**- Appareil à désintégrer [30]**

L'appareillage comprend un panier spécial cylindrique, un récipient de forme cylindrique contenant le liquide d'immersion, un dispositif thermostatique capable de maintenir le liquide à la température voulue (normalement  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ ) et un dispositif destiné à imprimer au panier plongé dans un liquide un mouvement alternatif vertical d'amplitude comprise entre 50 et 60 mm, à une fréquence constante de 28-32 cycles/minute.

- une balance Scaltec SPB31 maximum 210g, d=0,1mg
- un agitateur électrique
- une étuve
- une hotte Captair Chem by Erlab
- un bain-marie
- un pH mètre
- HPLC Agilent 1100

## **2.4.2 Méthodes d'analyse utilisées**

### **2.4.2.1 Examen visuel [31]**

Retirez au moins 20 comprimés de leur conditionnement et examinez-les 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.

### **2.4.2.2 Etiquetage [31]**

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 principes actifs ;
- quantité du ou des principes actifs présente dans chaque comprimé et nombre de comprimés dans le récipient ; la quantité du ou des principes actifs présente dans un volume correspondant à une unité de prise et de volume contenu dans le récipient ;

- numéro de lot attribué par un 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 ou de la personne responsable de la mise sur le marché.

### 2.4.2.3 Uniformité de masse [29]

Pesez individuellement 20 comprimés prélevés au hasard et déterminez la masse moyenne.

La masse individuelle de 2 au plus des 20 comprimés peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui indiqué dans le tableau ci-dessous, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

<b>Forme pharmaceutique</b>	<b>Masse moyenne</b>	<b>Ecartes limites en % de la moyenne</b>
Comprimés non enrobés	80 mg ou moins	10
	Plus de 80 mg et moins de 250mg	7,5
	250 mg ou plus	5
Capsules	Moins de 300 mg	10
	300 mg ou plus	7,5

A l'exception des formes divisées en unité de prise, aucune règle n'est prévue dans les pharmacopées occidentales.

En ce qui concerne les formes divisées en unité de prise, la teneur en principe actif est généralement calculée à partir d'un échantillon de 20 unités, traitées de façon à obtenir un échantillon homogène ; le titre est rapporté à l'unité, les limites de tolérance étant données en tenant compte de cet effectif d'échantillon. La pharmacopée British (B.27) [28] prévoit le cas où il serait impossible d'obtenir un échantillon de 20 unités et propose une table de correction élargissant les limites de tolérance en fonction de la taille de l'échantillon et de la teneur en principe actif de l'unité.

#### **2.4.2.4 Essai de désagrégation [16][41]**

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés et des capsules à se désagréger en milieu liquide dans le temps prescrit lorsqu'ils sont placés dans les conditions expérimentales spécifiées. La désagrégation est considérée comme complète lorsqu'il ne reste plus de résidu sur la grille de l'appareil, à l'exception de fragments d'enrobage ou d'enveloppes de capsules ou, s'il subsiste un résidu, lorsque ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné.

Remplissez les tubes de désagrégation avec de l'eau de façon que le volume de liquide soit tel que quand le montage est dans la plus haute position, la mèche métallique soit environ à 10 mm sous la surface de l'eau.

Démarrez la machine de désintégration et permettez à l'eau dans les tubes et dans le bain d'atteindre une température de 36 à 38 °C.

Quand l'eau aura atteint la température de 37 °C, enlevez les paniers des tubes et arrêtez la machine.

Placez dans chaque tube, un comprimé ou gélule, démarrez la machine et démarrez le chronomètre.

Notez le temps auquel les comprimés / gélules seront désintégrés c'est-à-dire, quand il n'y aura plus de résidu dans le panier.

Lorsque les comprimés /gélules ne seront pas désintégrés pendant le temps donné, les disques seront placés sur les comprimés/gélules, et le test est recommencé, et le temps au bout duquel les comprimés/gélules seront désintégrés est noté.

#### **2.4.2.5 Détermination des valeurs du pH [37]**

- Versez environ 50ml de la solution tampon, pH 4,0 dans un bêcher.
- Insérez les électrodes 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 7,0.
- Mesurez environ 50ml d'échantillon dans un bêcher et immergez les électrodes dans la solution.
- Mesurez le pH de la solution en allumant le pH-mètre et notez la lecture.
- Après les mesures rincez les électrodes avec de l'eau distillée.

### **2.4.2.6 Limpidité et couleur de solution [8]:**

#### **- Limpidité de solution :**

Préparer la suspension de référence comme dans BP.

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 le monographe. 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.

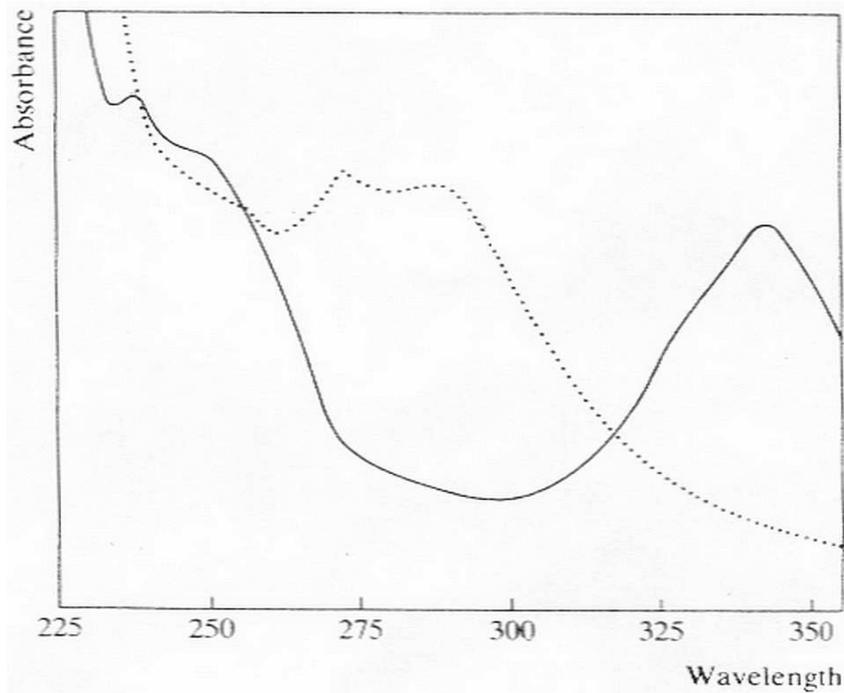
Les solutions de références sont préparées comme dans la BP version 1993, volume II.

### 2.4.3 Chlorhydrate d'Amodiaquine comprimé [27][6]

- **Formule brute** :  $C_{20}H_{22}ClN_3O \cdot 2HCl, 2H_2O$

- **Identification** :

Ajouter 0,10 g de chlorhydrate d'amodiaquine dans 2 ml d'acide nitrique (environ 100g/l) Ts ; on obtient une solution rouge.



..... = Milieu basique

———— = Milieu acide

- **Dosage : Spectrophotométrie U.V**

- En milieu acide : il y a deux longueurs d'onde maximales :  
237 nm et 343 nm

- En milieu alcalin :  $\lambda_{max} = 273 \text{ nm}$                        $\lambda_{max} = 287 \text{ nm}$

#### 2.4.4 Quinine Sulfate comprimé [29]:

- **Formule brute** :  $C_{40}H_{50}N_4O_8S, 2H_2O$

- **Identification** :

- Dissolvez 0,1g de sulfate de quinine dans 3ml d'acide sulfurique dilué R et complétez le volume à 100ml avec de l'eau R. Lors de l'examen en lumière ultraviolette à 366nm, il apparaît une intense fluorescence bleue qui disparaît presque complètement par addition de 1ml d'acide chlorhydrique R.
- Dissolvez 45mg environ de sulfate de quinine dans 5ml d'HCl dilué R, ajoutez du chlorure de baryum ( $BaCl_2$ ), il apparaît un précipite blanc.

- **Dosage [13]** :

Dissoudre environ 200mg de quinine sulfate exactement pesé, dans 20ml d'anhydride acétique, ajouter 4 gouttes de p-naphtolbenzeine TS et titrez avec 0,1N d'acide perchlorique VS dans une microburette de 10ml jusqu'au point de fin de titrage vert. Faire la détermination du blanc et faire d'éventuelle correction.

Chaque ml de 0,1N d' $HClO_4$  équivaut à 24,09 mg de quinine sulfate calculé par rapport à  $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4$ .

### 2.4.5 Solution injectable de dichlorhydrate de quinine

**- Identification [32] :**

- Diluez la solution injectable de façon à obtenir une concentration de 0,5mg de dichlorhydrate de quinine par ml. A 10ml de cette solution, ajoutez 0,05ml d'acide sulfurique ~100g/l TS ; il apparaît une fluorescence bleue intense.

- Acidifiez la solution injectable avec l'acide nitrique ~130g/l TS et ajoutez du nitrate d'argent 40g/l TS. Il se forme un précipité blanc caillebotté.

**- pH [32]:**

Le pH de la solution injectable est compris entre 1,5 et 3,0.

**- Dosage :**

• Dosage chimique : Dissolvez environ 0,3g exactement pesé, dans 50 ml d'acide acétique glacial R1, ajoutez 20ml d'anhydride acétique R et 10ml d'acétate mercurique dans l'acide acétique TS ; titrez avec de l'acide perchlorique 0,1mol/l en présence de 2 à 3 gouttes de violet cristallisé.

A 1ml d'acide perchlorique 0,1mol/l correspond 19,87mg de  $C_{20}H_{24}N_2O_2, 2HCl$ .

### 2.4.6 Amodiaquine suspension orale [27][21]

**- Identification :**

Obtention d'une coloration noire avec le réactif de Liebermann.

- **pH** : le pH est compris entre 6,0 à 7,5

- **Densité** (poids/ml) : 1,15 à 1,25g/ml

**- Dosage :**

Mettre dans un bêcher de 250ml une prise d'essai exactement pesée correspondant à environ 300mg d'amodiaquine.

Ajouter 100ml d'HCl 0,1N et chauffer au bain-marie pendant 15 minutes en agitant de temps en temps.

Refroidir le mélange et le transférer dans une fiole jaugée de 200ml, et compléter au volume avec de l'HCl 0,1N et mélanger.

Prélever 10ml du liquide limpide et le mettre dans une ampoule à décanter (125ml). Ajouter 10ml de HCl 0,1N et laver avec 20ml de chloroforme. Jeter la solution chloroformique de lavage. Ajouter 4,5ml de NaOH 1N et extraire avec quatre fois 25 ml de chloroforme.

Réunir toutes les solutions d'extraction (à base de chloroforme). De cette solution, extraire le principe actif avec trois fois 50ml de HCl 0,1N.

Réunir toutes les solutions à bases de HCl 0,1N dans une fiole de 200ml et compléter au volume avec l'HCl 0,1N et mélanger. Prélever 20,0ml de cette solution et compléter à 100ml avec de l'HCl 0,1N.

Faire le témoin ( $P_e = 300\text{mg}$ ) dans les mêmes conditions.

Lire les absorbances à 342nm en utilisant comme blanc la solution de HCl 0,1N.

Calculez la quantité, en mg, de  $C_{20}H_{22}ClN_3$  présente dans la substance à examiner à l'aide de la formule :

$$(355,9/428,8)(20C)(Au/As)$$

Dans laquelle 355,9 et 428,8 sont respectivement les masses moléculaires relatives de l'amodiaquine et du chlorhydrate d'amodiaquine anhydre, C : la concentration en  $\mu\text{g}$  par ml, calculée par rapport à la substance anhydre, du chlorhydrate d'amodiaquine RS dans la solution de référence, Au : l'absorbance de la solution de la substance à examiner et As : l'absorbance de la solution de référence.

### III- RESULTATS

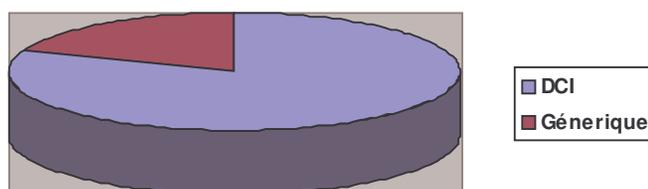
#### 3.1 Répartition des échantillons

Les échantillons ont été repartis suivants plusieurs critères :

- la présentation commerciale ;
- la désignation ;
- le secteur de prélèvement ;
- le lieu de prélèvement ;
- le continent ;
- le pays d'origine ;
- la forme galénique.

**Tableau I** : Répartition des échantillons selon la présentation commerciale

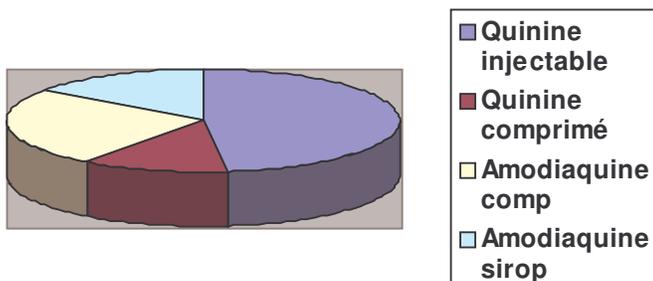
Présentation commerciale	Nombre (N)	Pourcentage (%)
Dénomination commune internationale	88	80,7
Générique de marque	21	19,3
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100</b>



Les DCI sont les plus représentés avec 80,7% de l'échantillonnage contre 19,3% pour les génériques de marque.

**Tableau II** : Répartition des échantillons selon le nombre analysé

Echantillons	Nombre	Pourcentage
Quinine injectable	48	44,0
Quinine sulfate comprimé	19	17,4
Amodiaquine comprimé	26	23,9
Amodiaquine suspension buvable	16	14,7
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100</b>

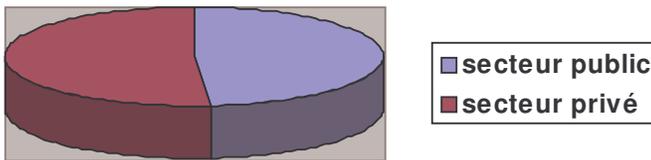


La quinine injectable représente pratiquement la moitié de l'échantillonnage soit 44% tandis que l'amodiaquine sirop est la moins représenté soit 14,7%.

L'inégalité entre le nombre d'échantillon analysé provient de la représentation de ces échantillons sur le marché.

**Tableau III** : Répartition des échantillons analysés selon le secteur de prélèvement

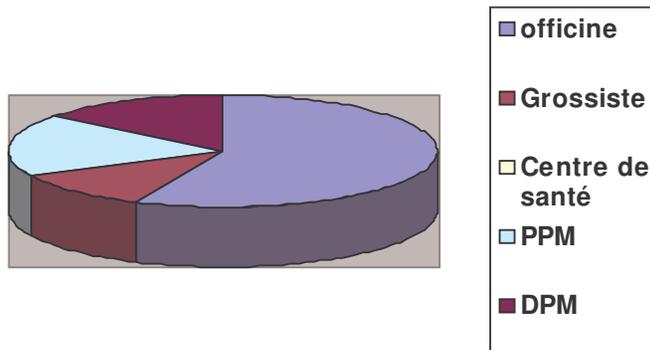
Secteur de prélèvement	Nombre d'échantillon	Pourcentage (%)
Secteur public	53	48,6
Secteur privé	56	51,4
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100</b>



Le nombre d'échantillon provenant du secteur public (48,6%) est presque équivalent à celui provenant du secteur privé (51,4).

**Tableau IV**: Répartition des échantillons analysés selon le lieu de prélèvement

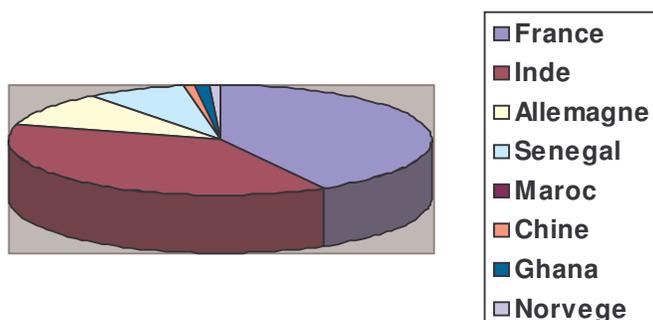
Lieu	Nombre d'échantillon	Pourcentage (%)
DPM	12	11,0
Grossistes	9	8,2
Officines	47	43,1
Centre de santé	26	23,9
PPM	15	13,8
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100</b>



La provenance la mieux représentée est celle de l'officine avec 43,1% soit près de la moitié de l'échantillonnage.

**Tableau V** : répartition des échantillons analysés selon le pays du fabricant

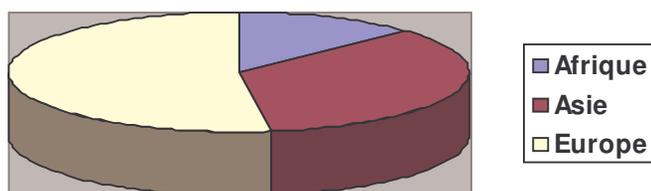
Pays d'origine	Nombre d'échantillon	Pourcentage (%)
France	45	41,3
Inde	37	34,0
Allemagne	11	10,1
Sénégal	8	7,3
Maroc	5	4,6
Chine	1	0,9
Ghana	1	0,9
Norvège	1	0,9
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100</b>



La France est le pays le plus représenté soit 41,3 suivie de l'Inde avec 34,0%.

**Tableau VI** : Répartition des échantillons analysés selon l'origine du fabricant

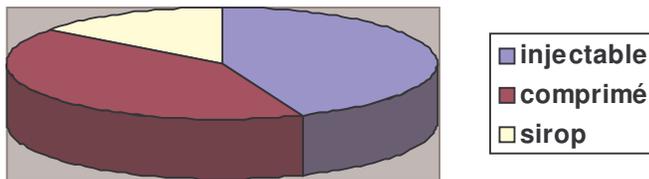
Origine du fabricant	Nombre d'échantillon	Pourcentage (%)
Europe	57	52,3
Asie	38	34,9
Afrique	14	12,8
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100</b>



L'Europe avec ces 52,3% est le continent d'où provient la majorité des échantillons.

**Tableau VII** : Répartition des échantillons analysés suivant la forme galénique

Forme	Nombre d'échantillon	Pourcentage (%)
Injectable	48	44,0
Comprimé	45	41,3
Sirop	16	14,7
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100</b>



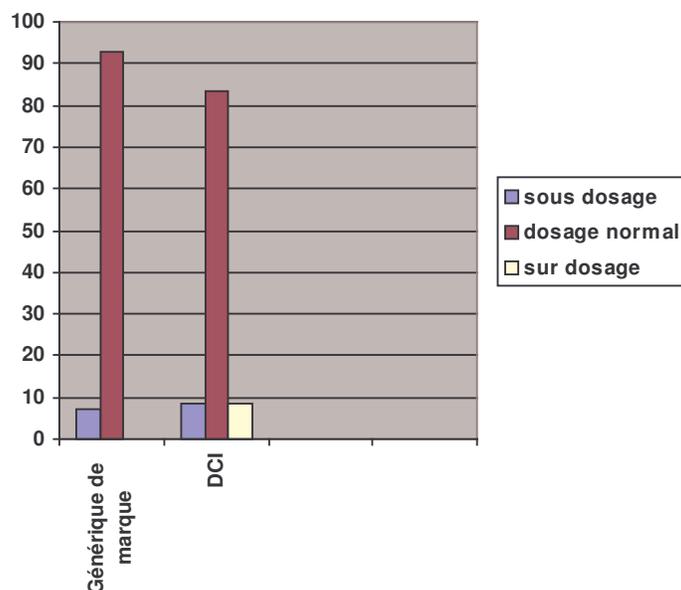
44% des échantillons sont des injectables et 41,3%, des comprimés.

### 3.2 Amodiaquine comprimé

Le chlorhydrate d'amodiaquine comprimé contient au minimum 93% et au maximum l'équivalent de 107% du dosage indiqué sur l'emballage. En dehors de cet intervalle les comprimés sont considérés comme sous-dosés ou surdosés.

**Tableau VIII** : Sous et sur dosage selon la présentation commerciale

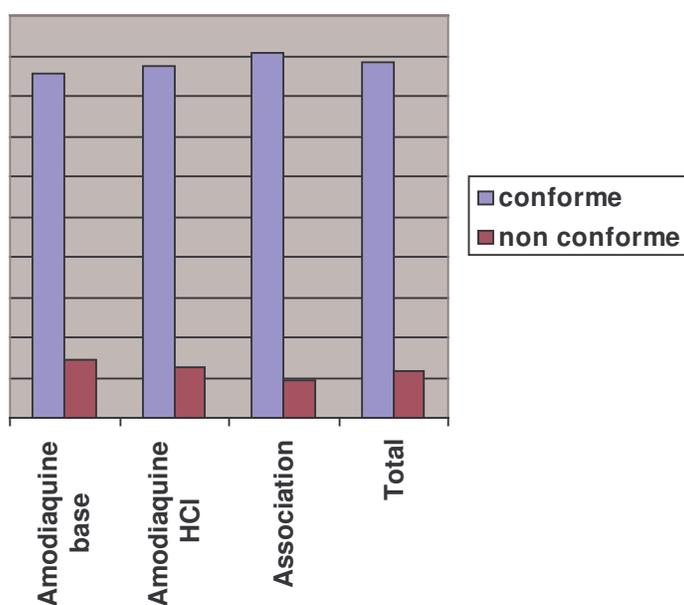
Présentation commerciale	Sous dosage		Dosage normal		Sur dosage		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Générique de marque	1	7,1	13	92,9	0	0	14	53,8
DCI	1	8,3	10	83,4	1	8,3	12	46,2
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>7,7</b>	<b>23</b>	<b>88,5</b>	<b>1</b>	<b>3,8</b>	<b>26</b>	<b>100</b>



Il y a des surdosages aussi bien pour les DCI (8,3%) que pour les génériques de marque (7,1%).

**Tableau IX** : Conformité des échantillons d'amodiaquine selon la nature du principe actif

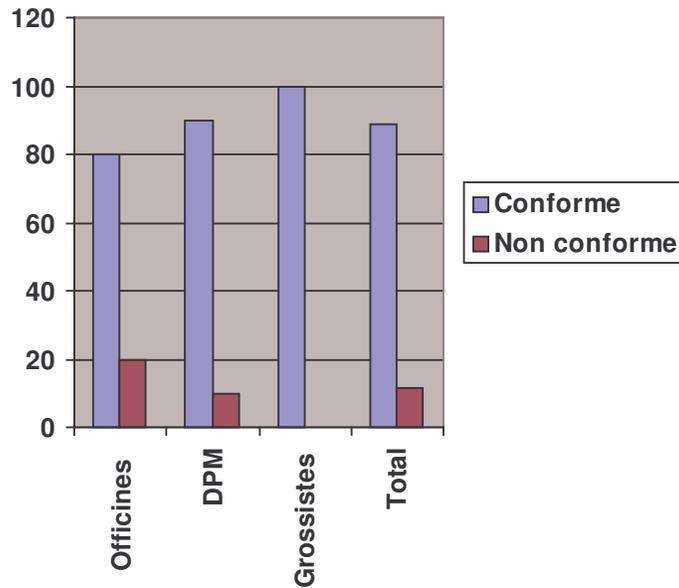
Principe actif	conforme		Non conforme		TOTAL	
	nombre	%	nombre	%	nombre	%
Amodiaquine base	6	85,7	1	14,3	7	26,9
Amodiaquine chlorhydrate	7	87,5	1	12,5	8	30,8
Associations (AQ+ART)	10	90,9	1	9,1	11	42,3
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>88,5</b>	<b>3</b>	<b>11,5</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>



Nous retrouvons des non-conformités aussi bien pour l'amodiaquine base que pour l'amodiaquine chlorhydrate ainsi que pour l'association. Il faut noter que 7 sur 9 amodiaquine chlorhydrate étaient issues du même lot.

**Tableau X :** Conformité selon la provenance

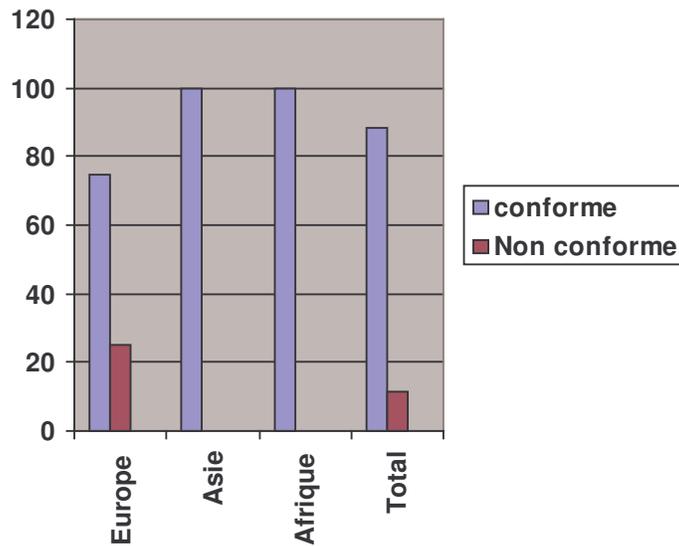
Provenance	Conforme		Non conforme		TOTAL	
	nombre	%	nombre	%	nombre	%
DPM	9	90	1	10	10	38,5
Grossiste	6	100	0	0	6	23,0
Officine	8	80	2	20	10	38,5
<b>TOTAL</b>	<b>23</b>	<b>88,5</b>	<b>3</b>	<b>11,5</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>



Il y a autant d'échantillon provenant des officines que de la DPM soit 38,5% avec un taux de non conformité plus élevé au niveau des officines (20%).

**Tableau XI** : Conformité suivant le continent du fabricant :

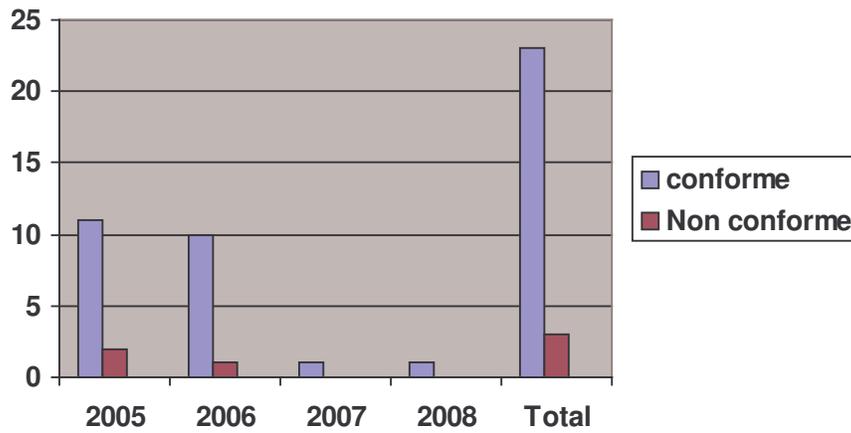
Continent	conforme		Non conforme		TOTAL	
	nombre	%	nombre	%	nombre	%
Afrique	7	100	0	0	7	26,9
Asie	7	100	0	0	7	26,9
Europe	9	75	3	25	12	46,2
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>88,5</b>	<b>3</b>	<b>11,5</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>



Seuls les échantillons provenant d'Europe présentent des non-conformités soit 25%.

**Tableau XII** : Conformité selon la date de péremption

Année	2005	2006	2007	2008	Total
Conforme	11	10	1	1	23
Non conforme	2	1	0	0	3
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>26</b>



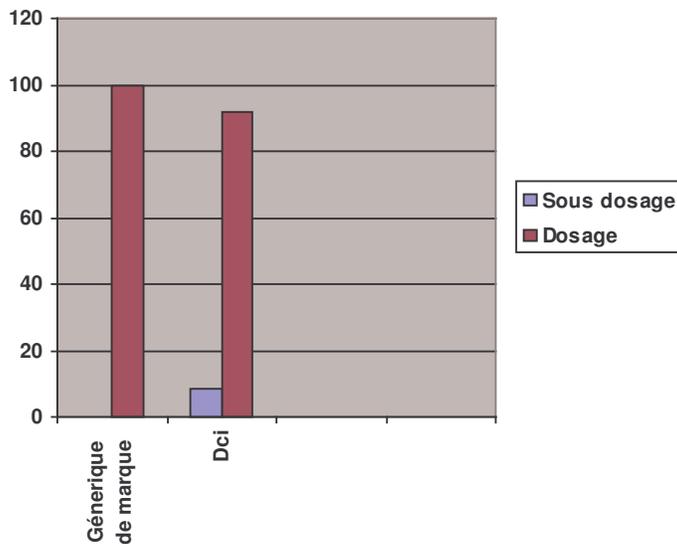
Sur 13 échantillons présentant une date de péremption en 2005, 2 sont non conformes. Pour 2006, 1 sur 10 sont non conformes et aucune non-conformité pour 2007 et 2008.

### 3.3 Amodiaquine suspension orale

Les normes de l'amodiaquine suspension orale selon la méthode appliquée, se situe entre 93% et 107% par rapport à la quantité indiquée sur l'étiquette. Ce qui définit le sous-dosage et le surdosage.

**Tableau XIII** : Sous dosage selon la présentation commerciale

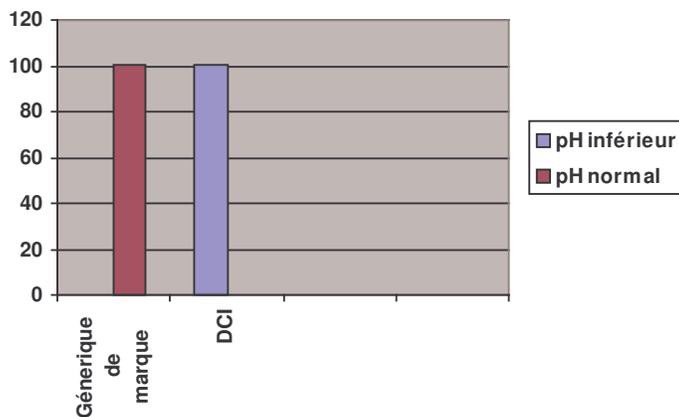
Présentation	Sous dosés		Biens dosés		Sur dosés		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Générique de marque	0	0	4	100	0	0	4	25
DCI	1	8,3	11	91,7	0	0	12	75
<b>TOTAL</b>	<b>1</b>	<b>6,3</b>	<b>15</b>	<b>93,8</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>16</b>	<b>100</b>



Sur les 16 échantillons un seul cas de sous dosage est répertorié soit 6,3% et ce dans les DCI (8,3%).

**Tableau XIV** : Conformité selon le pH suivant la présentation commerciale

Présentation commerciale	pH inférieur		pH normal		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Générique de marque	0	0	4	100	4	25
DCI	12	100	0	0	12	75
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>75</b>	<b>4</b>	<b>25</b>	<b>16</b>	<b>100</b>

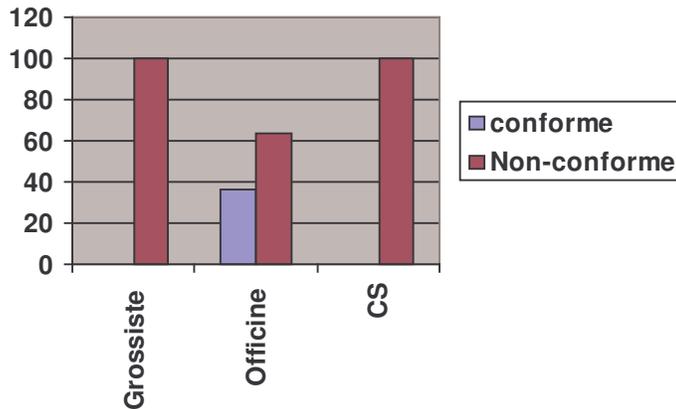


75% des échantillons analysés soit 100% des DCI ont un pH inférieur à la normale.

**Tableau XV** : Conformité selon la provenance

La non-conformité concerne les échantillons sous-dosés et ceux ne respectant pas les normes de pH.

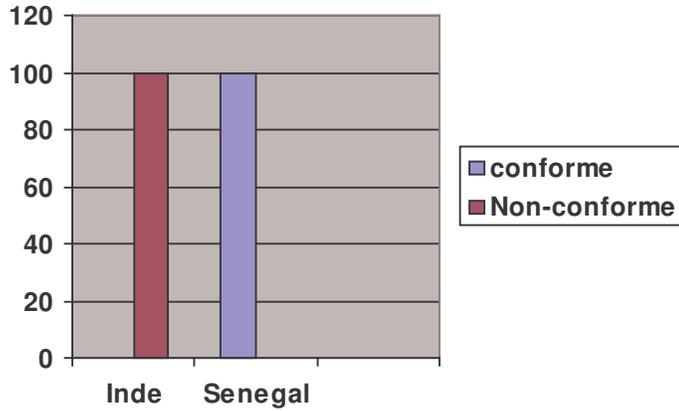
Provenance	Conforme		Non conforme		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Grossiste	0	0	1	100	1	6,3
Officine	4	36,4	7	63,6	11	68,7
Centre de santé +HP	0	0	4	100	4	25,0
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>25</b>	<b>12</b>	<b>75</b>	<b>16</b>	<b>100,0</b>



63,6% des échantillons provenant des officines sont non conformes soit 68,7% des échantillons d'amodiaquine sirop.

**Tableau XVI** : Conformité suivant le pays d'origine :

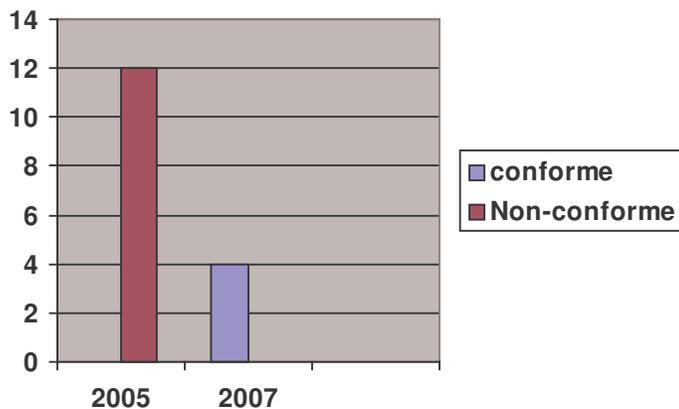
Pays	conforme		Non conforme		TOTAL	
	nombre	%	nombre	%	nombre	%
Inde	0	0	12	100	12	75
Sénégal	4	100	0	0	4	25
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>25</b>	<b>12</b>	<b>75</b>	<b>16</b>	<b>100</b>



100% des échantillons provenant d'Inde présentent des non-conformités contrairement à ceux provenant du Sénégal.

**Tableau XVII** : Conformité selon la date de péremption

Année de péremption	2005	2006	2007	Total
Conforme	0	0	4	4
Non conforme	12	0	0	12
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>16</b>



Tous les échantillons non conformes ont pour date de péremption 2005.

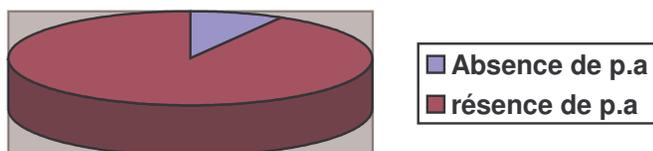
### 3.4- Quinine sulfate comprimé

La quinine sulfate, poudre cristalline blanche ou sensiblement, requiert deux méthodes d'identification :

- une méthode d'identification des sulfates ;
- une méthode d'identification de la quinine.

**Tableau XVIII** : Conformité selon la présence de principe actif indiqué

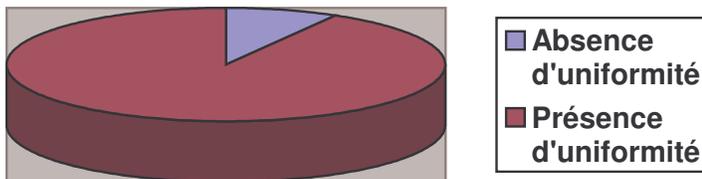
Principe actif	Absence de principe actif	Présence de principe actif	Total
Nombre	1	18	<b>19</b>
Pourcentage	5,3	94,7	<b>100,0</b>



1 échantillon sur 19 n'a pas répondu au test d'identification.

**Tableau XIX** : Conformité selon l'uniformité de masse

Uniformité	Absence d'uniformité	Présence d'uniformité	Total
Nombre	1	18	19
Pourcentage	5,3	94,7	100,0

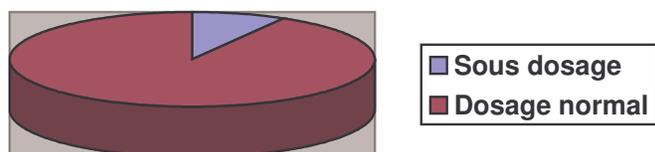


5,3% de la quinine prélevée présente une absence d'uniformité de masse.

**Tableau XX** : Conformité selon le dosage en principe actif :

La quinine sulfate comprimé contient 95% à 105% selon la pharmacopée britannique et 90% à 110% selon la pharmacopée américaine

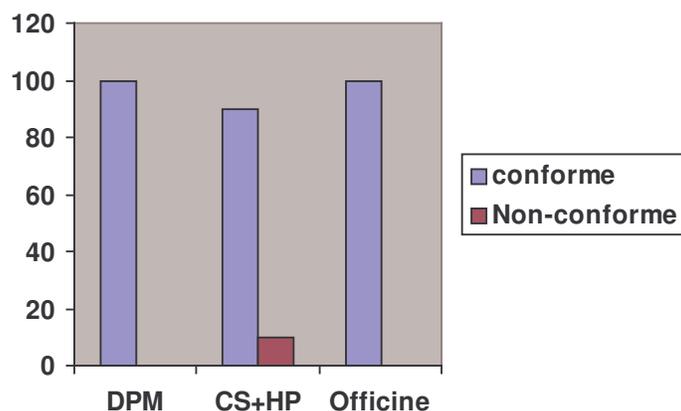
Dosage	Sous dosage	Dosage	Total
Nombre	1	18	19
Pourcentage	5,3	94,7	100,0



Il y a un seul cas de sous dosage recensé.

**Tableau XXI:** Conformité selon le lieu de prélèvement

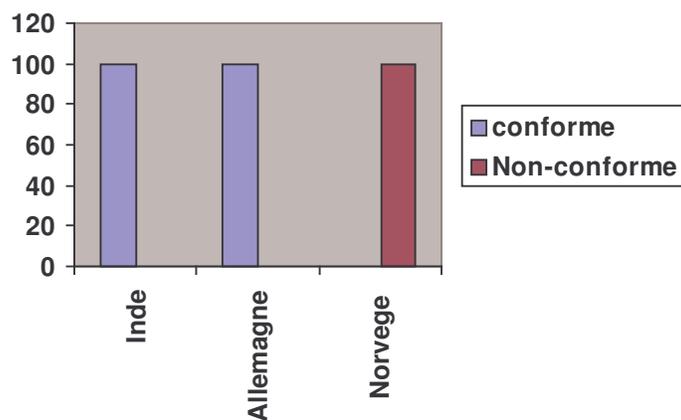
Lieu	Conforme		Non conforme		TOTAL	
	nombre	%	nombre	%	nombre	%
Centre de santé + HP	9	90	1	10	10	52,6
Officine	1	100	0	0	1	5,3
DPM	1	100,0	0	0	1	5,3
PPM	7	100,0	0	0	7	36,8
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>94,7</b>	<b>1</b>	<b>5,3</b>	<b>19</b>	<b>100,0</b>



La catégorie centre de santé est la seule à présenter une non conformité (10%).

**Tableau XXII** : Conformité suivant le pays d'origine

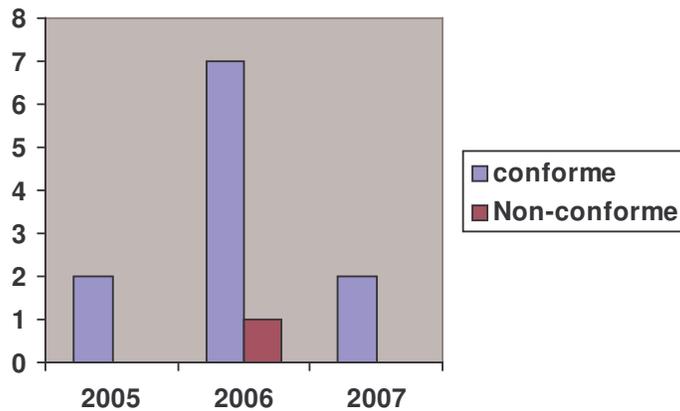
Pays	conforme		Non conforme		TOTAL	
	nombre	%	nombre	%	nombre	%
Inde	17	100,0	0	0	17	89,4
Allemagne	1	100,0	0	0	1	5,3
Norvège	0	0	1	100,0	1	5,3
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>94,7</b>	<b>1</b>	<b>5,3</b>	<b>19</b>	<b>100,0</b>



L'unique échantillon provenant de la Norvège est non conforme

**Tableau XXIII** : Conformité selon la date de péremption

<b>Année de péremption</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>Total</b>
Conforme	2	7	9	0	18
Non conforme	0	1	0	0	1
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>19</b>



Sur les 8 échantillons avec une date de péremption en 2006, 1 est non conforme.

### 3.4 Quinine injectable

La solution injectable de quinine dichlorhydrate ne contient pas moins de 95,0% ni plus de 105,0% de la quantité de quinine dichlorhydrate indiquée sur l'étiquette.

Deux types de dosage ont été utilisés en ce qui concerne la quinine injectable :

- Un dosage chimique (voir méthodologie)
- Un dosage HPLC : dans ce dosage, nous nous sommes basés sur la méthode de « The HPLC Solvent Guide » [26].
  - conditions :  $\lambda = 226\text{nm}$
  - colonne : C18
  - Débit : 1 ml/mn
  - Volume d'injection : 20 $\mu\text{l}$
  - Phase mobile : 22/78 acetonitrile/eau (0,4% masse/volume acétate d'ammonium ajusté au pH 3,3 avec l'acide acétique).
  - Préparation de la solution standard : transférez 50mg de quinine dichlorhydrate RS dans une fiole jaugée de 50ml, ajoutez 25ml d'eau, mélangez pendant 10 minutes et complétez jusqu'au trait de jauge. Prélevez 1ml de la solution obtenue dans une fiole de 50ml et complétez au volume avec de l'eau.
  - Préparation de la solution test : prélevez 0,5ml d'échantillon dans une fiole jaugée de 50ml, ajoutez 25ml d'eau distillée, mélangez pendant 10minutes et portez au volume final avec de l'eau distillée.
  - Le pic du standard est le suivant :

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\QUININE8\SIG10002.D

Sample Name: STD 1/5

```

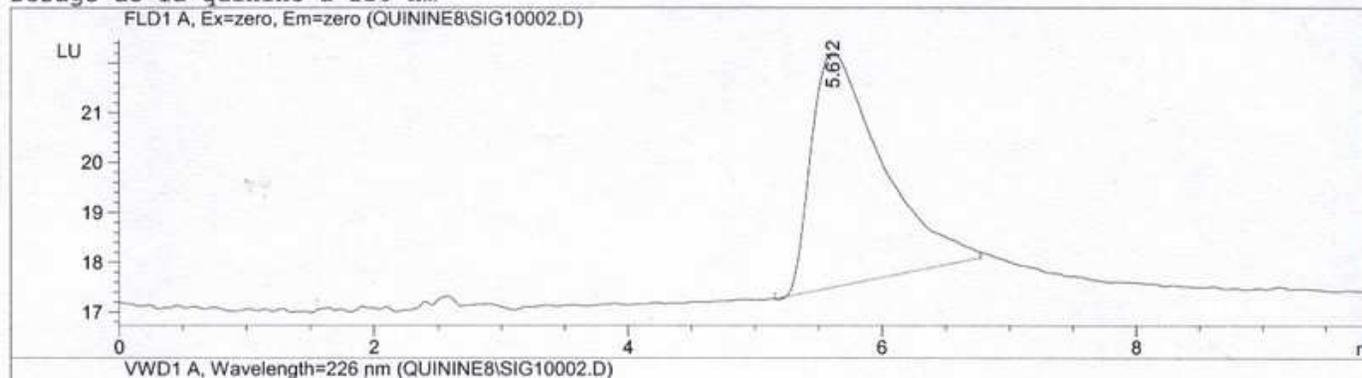
=====
Injection Date   : 11/23/2004 12:41:17 PM      Seq. Line :    2
Sample Name     : STD 1/50                    Location  : Vial 3
Acq. Operator  : Carine                      Inj       :    1
                                           Inj Volume: 20 µl

```

```

Method          : C:\HPCHEM\1\METHODS\QUININE.M
Last changed    : 11/23/2004 12:26:51 PM by Carine
Dosage de la quinine à 226 nm

```



```

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

```

```

Sorted By           :      Signal
Multiplier          :      1.0000
Dilution            :      1.0000

```

Signal 1: FLD1 A, Ex=zero, Em=zero

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area LU *s	Height [LU]	Area %
1	5.612	PB	0.5435	180.97067	4.70838	100.0000

```
Totals :                180.97067    4.70838
```

Results obtained with enhanced integrator!

Signal 2: VWD1 A, Wavelength=226 nm

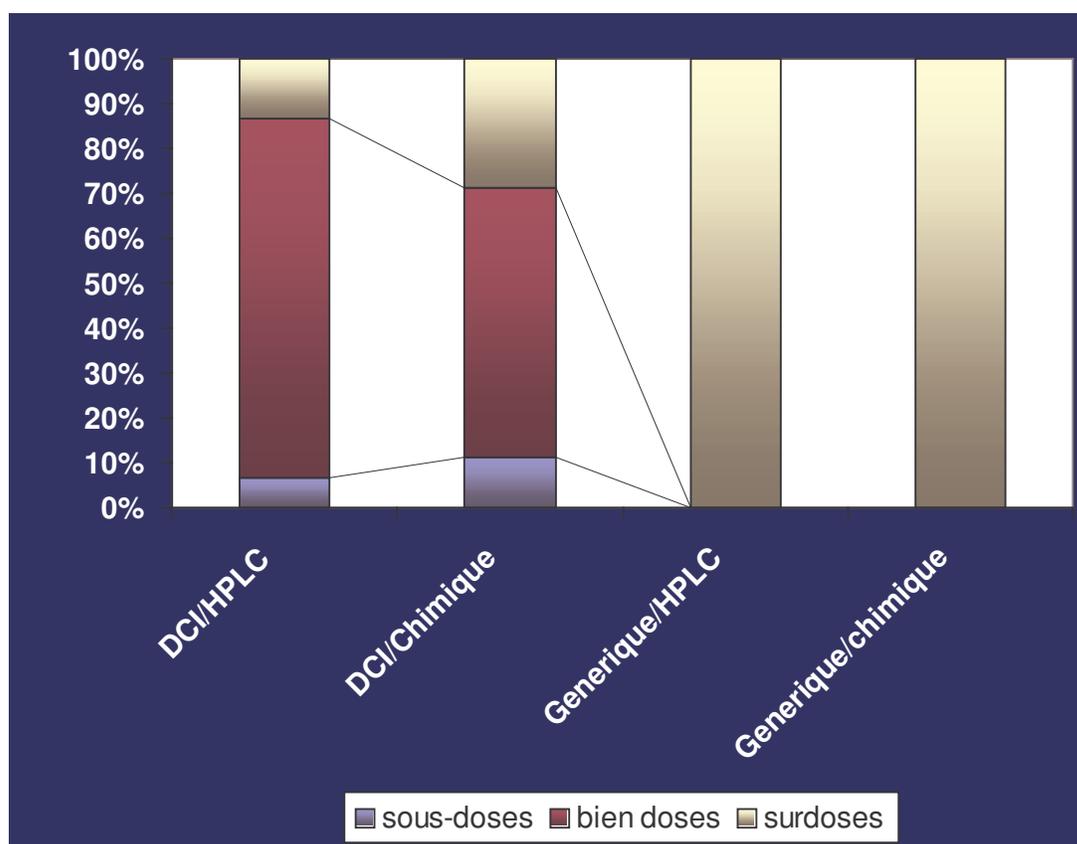
```

=====
*** End of Report ***

```

**Tableau XXIV** : Dosage selon la présentation commerciale

Désignation	HPLC				CHIMIQUE			
	DCI		Générique de marque		DCI		Générique de marque	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sous-dosés	3	6,7	0	0	5	11,1	0	0
Bien dosés	36	80,0	0	0	27	60,0	0	0
Surdosés	6	13,3	3	100,0	13	28,9	3	100,0
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>93,7</b>	<b>3</b>	<b>6,3</b>	<b>45</b>	<b>93,7</b>	<b>3</b>	<b>6,3</b>

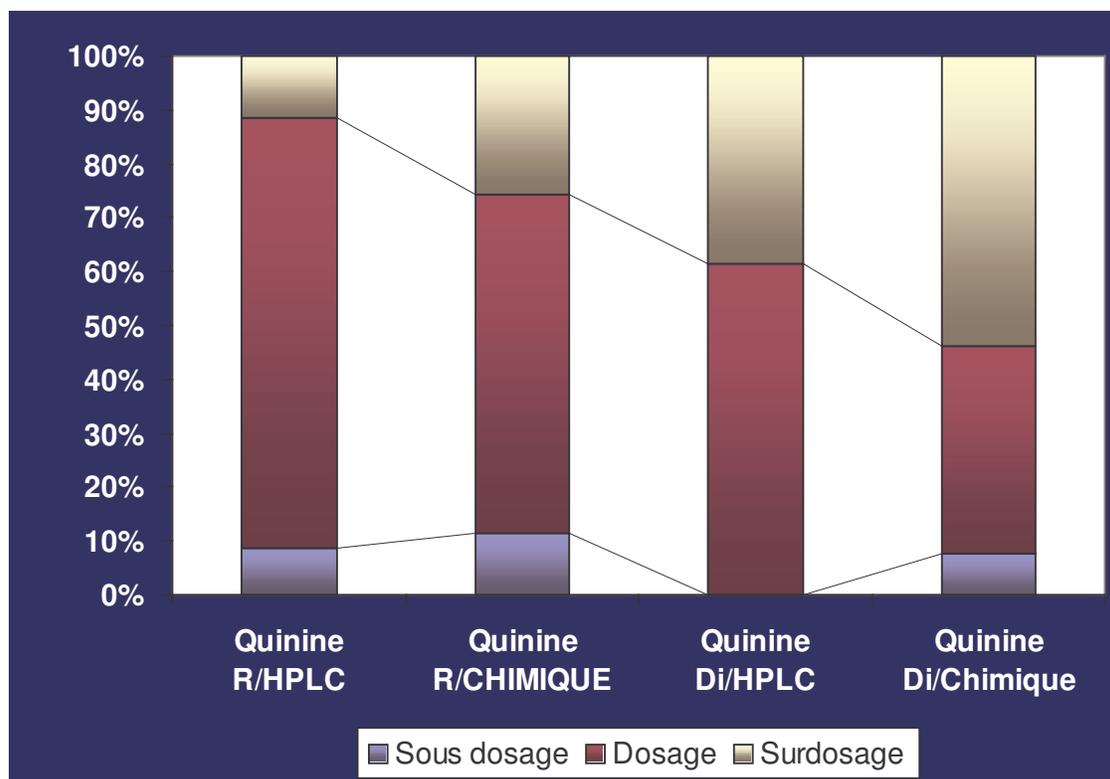


Tous les génériques de marque aussi bien par la méthode HPLC que par le dosage chimique contiennent des quantités supérieures aux normes requises soit 6,3% des échantillons de quinine injectable.

Concernant les DCI, la quantité des échantillons bien dosés selon la méthode HPLC (80%) est supérieure à celle de la méthode chimique (60%).

**Tableau XXV** : Dosage selon la nature du principe actif

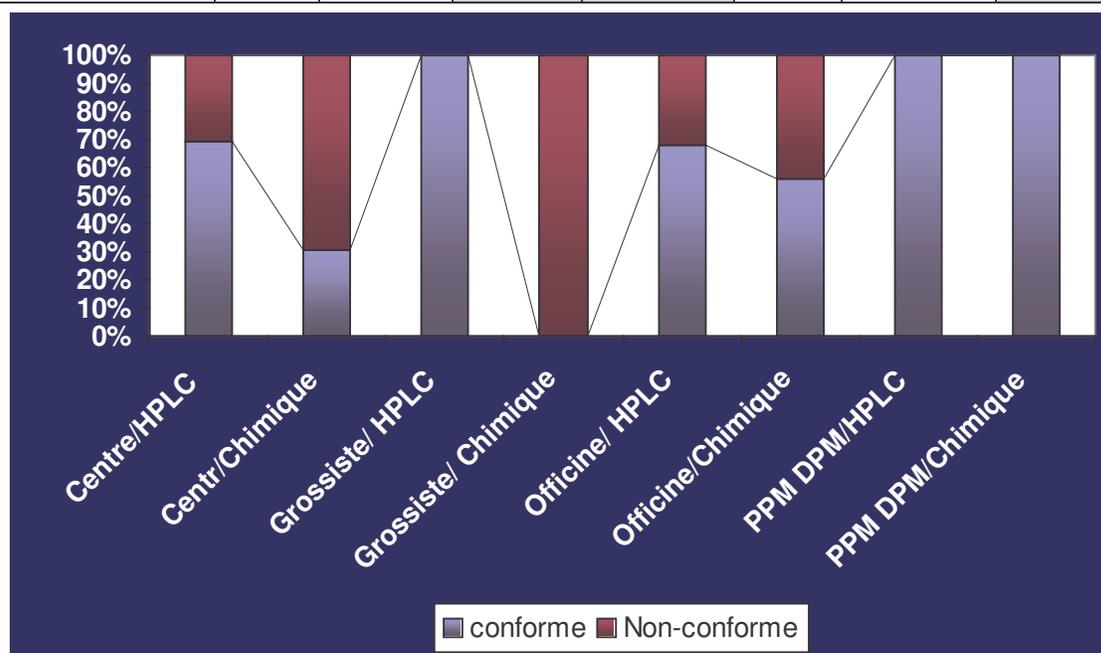
Désignation	HPLC				CHIMIQUE			
	Quinine resorcine		Quinine Di-HCl		Quinine Resorcine		Quinine Di-HCl	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sous- dosées	3	8,6	0	0	4	11,4	1	7,7
Bien dosés	28	80,0	8	61,5	22	62,9	5	38,5
surdosés	4	11,4	5	38,5	9	25,7	7	53,8
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>72,9</b>	<b>13</b>	<b>27,1</b>	<b>35</b>	<b>72,9</b>	<b>13</b>	<b>27,1</b>



La quinine Dichlorhydrate présente le taux de surdosage le plus élevé, 38,5% par HPLC et 53,8% par la technique chimique.

**Tableau XXVI:** Conformité selon le lieu de prélèvement

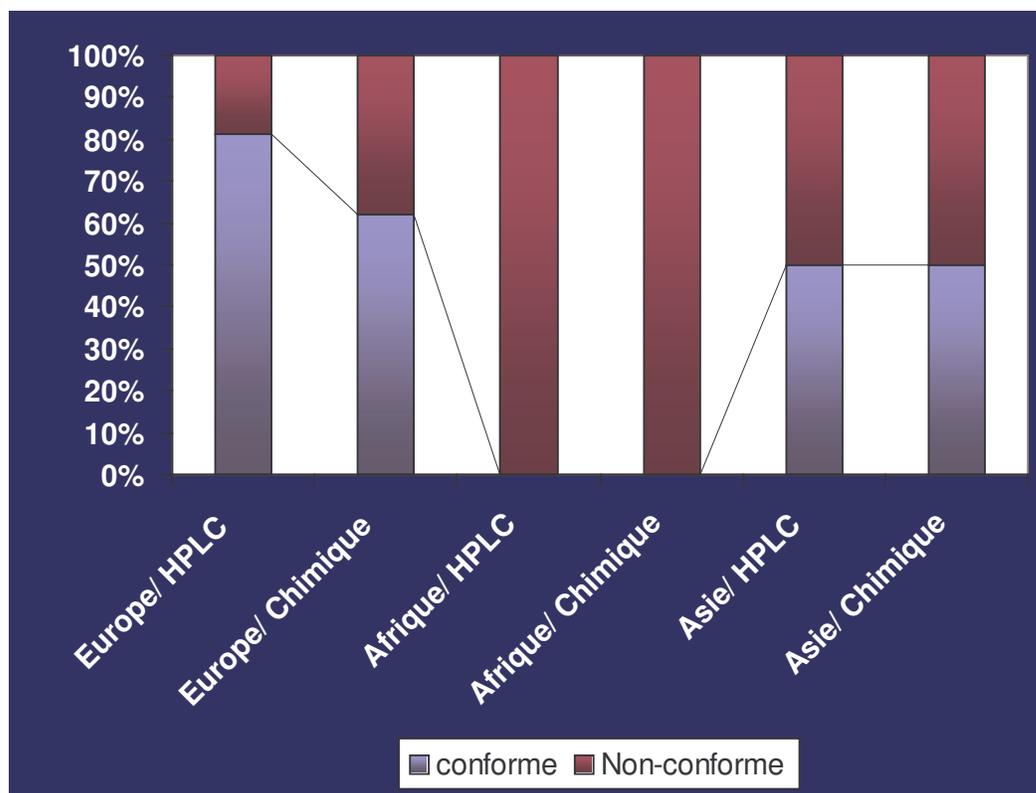
Lieu de prélèvement	HPLC				CHIMIQUE			
	Conforme		Non conforme		Conforme		Non conforme	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Centre de santé	9	69,2	4	30,8	4	30,8	9	69,2
Grossiste	1	100	0	0	0	0	1	100,0
Officine	17	68,0	8	32,0	14	56,0	11	44,0
PPM	8	100,0	0	0	8	100,0	0	0
DPM	1	100,0	0	0	1	100,0	0	0
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>75,0</b>	<b>12</b>	<b>25,0</b>	<b>27</b>	<b>56,2</b>	<b>21</b>	<b>43,8</b>



Les échantillons provenant des officines représentent la moitié des échantillons et le taux le plus élevé de non-conformité soit 32% selon la méthode HPLC. Tandis que la méthode chimique présente les grossistes comme ayant le plus fort taux de non conformité.

**Tableau XXVII** : Conformité suivant le pays d'origine :

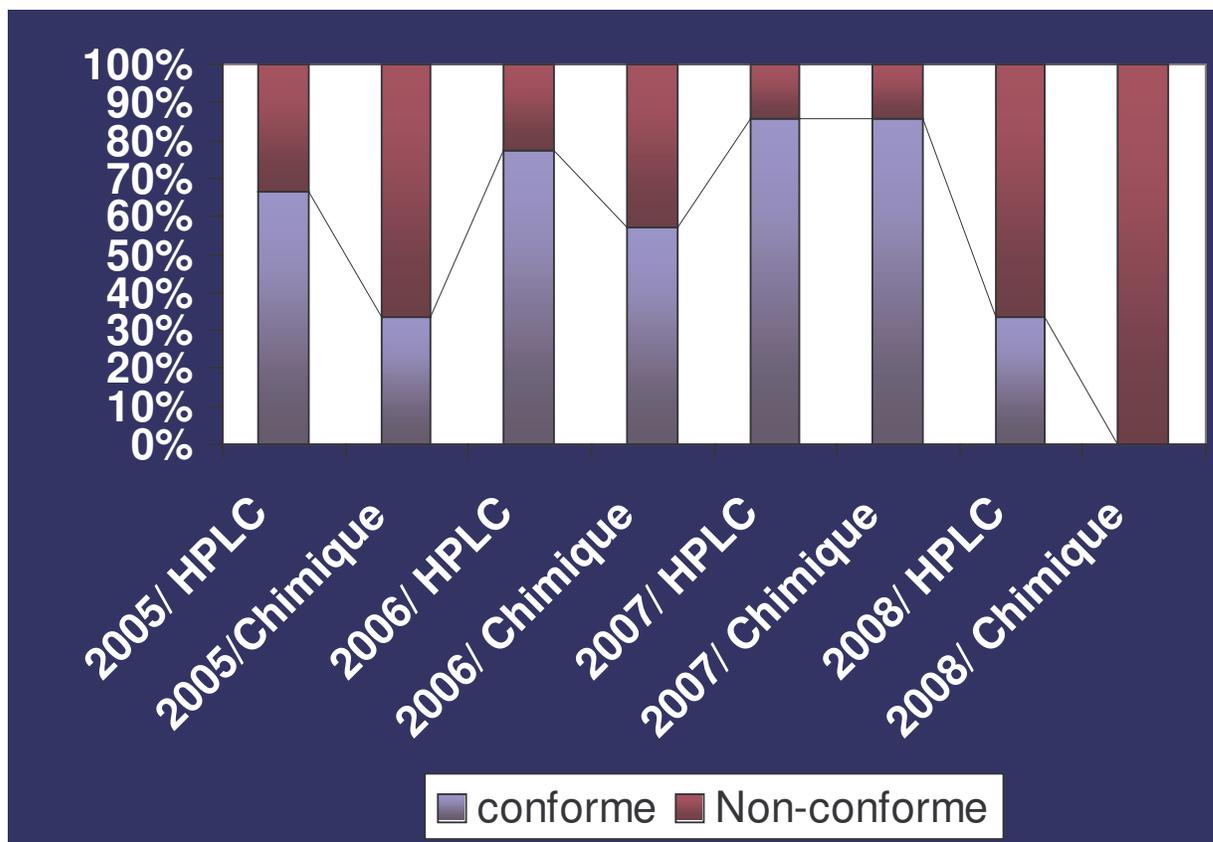
Pays	HPLC				CHIMIQUE			
	conforme		Non conforme		conforme		Non conforme	
	n	%	n	%	n	%	n	%
France	28	87,5	4	12,5	22	68,7	10	31,3
Allemagne	7	63,6	4	36,4	4	36,4	7	63,6
Sénégal	0	0	3	100,0	0	0	3	100,0
Chine	0	0	1	100,0	0	0	1	100,0
Inde	1	100	0	0	1	100,0	0	0
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>75,0</b>	<b>12</b>	<b>25,0</b>	<b>27</b>	<b>56,2</b>	<b>21</b>	<b>43,8</b>



100% des échantillons provenant du Sénégal et de Chine sont non conformes avec les deux méthodes de dosage.

**Tableau XXVIII** : Conformité selon la date de péremption

Année de péremption	HPLC		CHIMIQUE	
	Conforme n	Non conforme n	Conforme n	Non conforme n
2005	2	1	1	2
2006	27	8	20	15
2007	6	1	6	1
2008	1	2	0	3
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>12</b>	<b>27</b>	<b>21</b>



Sur les 35 échantillons présentant une date de péremption en 2006, 8 sont non conformes par la méthode HPLC contre 15 par la méthode chimique. Tandis que pour 2005, 2/3 sont conformes selon l'HPLC contre 1/3 pour le dosage chimique ; pour 2007, 1/7 des échantillons est non conforme et, pour 2008, 2/3 sont non conformes par la technique HPLC contre respectivement 1/7 et 3/3 pour la méthode chimique.

### 3.6 Récapitulatif

Les résultats de la quinine injectable utilisés dans cette partie sont ceux résultant de la méthode HPLC.

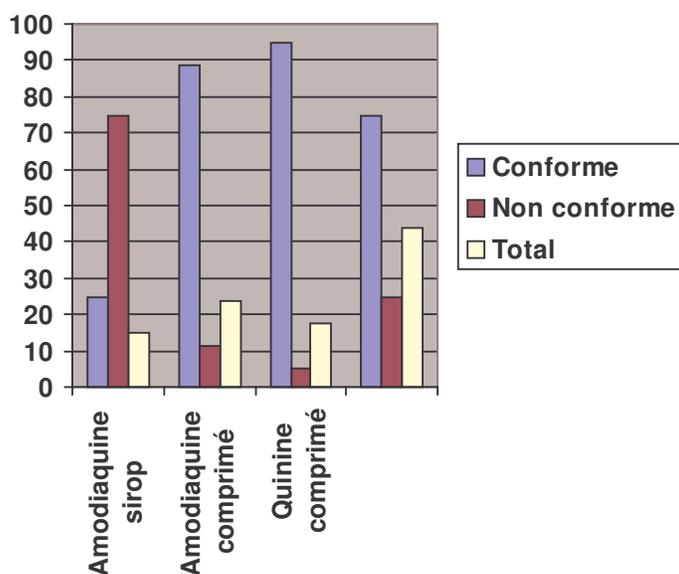
**Tableau XXIX** : Répartition suivant le type de non-conformité

Types de non-conformité	Amodiaquine comprimé	Quinine injectable	Amodiaquine Sirop	Quinine comprimé	TOTAL
Sous dosage	2	3	0	1	6
Surdosage	1	9	0	1	11
Sous dosage + Absence d'uniformité de masse	0	0	0	1	1
Absence de principe actif indiqué	0	0	0	1	1
Aspect extérieur de dégradation	0	0	0	1	1
Absence d'uniformité de masse	0	0	0	1	1
pH inférieur à la normale	0	0	12	0	12
Total échantillon non conforme	3	12	12	1	28
<b>Total échantillons analysés</b>	<b>26</b>	<b>48</b>	<b>16</b>	<b>19</b>	<b>109</b>

Le type de non-conformité le plus rencontré est le pH inférieur à la normale suivi de très près par le surdosage.

**Tableau XXX:** Conformité suivant la nature et la forme du principe actif

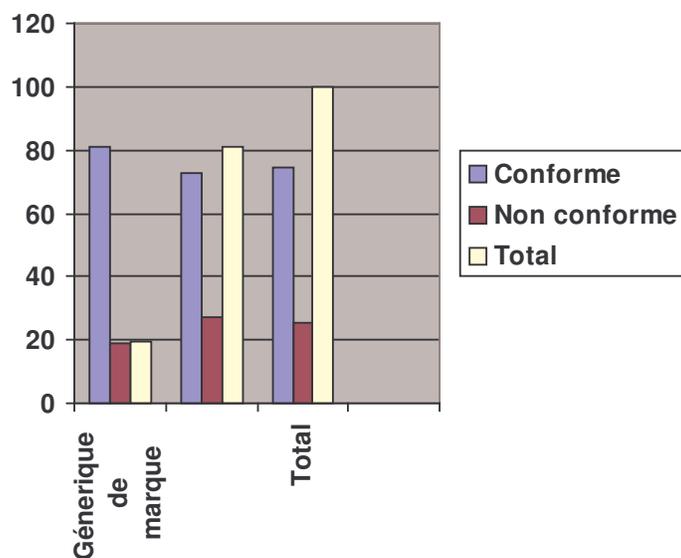
Désignation	conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Amodiaquine sirop	4	25,0	12	75,0	16	14,7
Amodiaquine comprimé	23	88,5	3	11,5	26	23,9
Quinine sulfate comprimé	18	94,7	1	5,3	19	17,4
Quinine injectable	36	75,0	12	25,0	48	44,0
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>74,3</b>	<b>28</b>	<b>25,7</b>	<b>109</b>	<b>100</b>



75,0% des échantillons d'amodiaquine sirop sont non conformes, ce qui est le plus fort taux de non-conformité.

**Tableau XXXI** : Conformité suivant la présentation commerciale :

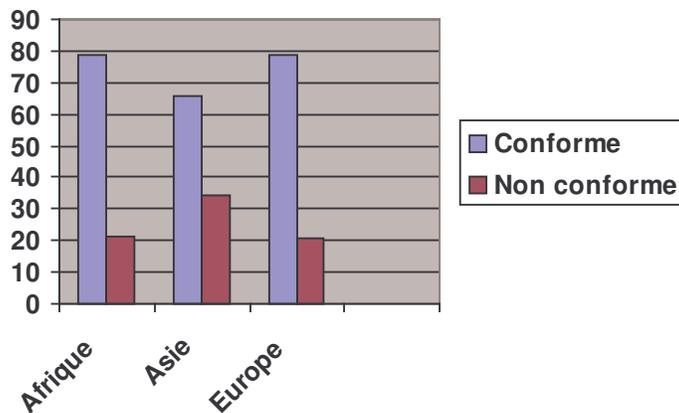
Présentation commerciale	conforme		Non conforme		TOTAL	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Générique de marque	17	81	4	19,0	21	19,3
DCI	64	72,7	24	27,3	88	80,7
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>74,3</b>	<b>28</b>	<b>25,7</b>	<b>109</b>	<b>100</b>



27,3% des échantillons sont conformes en ce qui concerne les DCI contre 19% pour les génériques de marque.

**Tableau XXXII:** Conformité suivant l'origine du fabricant :

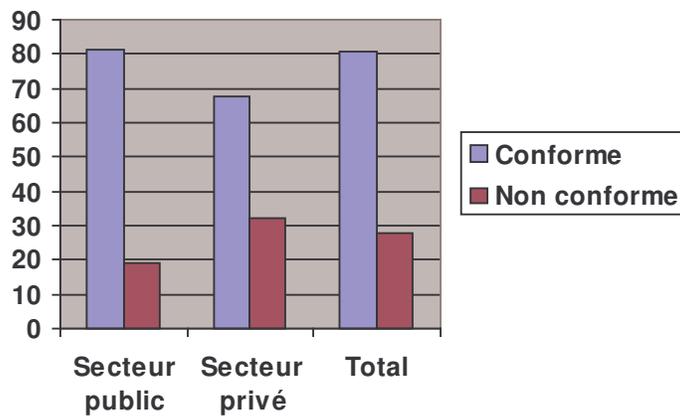
Origine du fabricant	conforme		Non conforme		TOTAL	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Afrique	11	78,6	3	21,4	14	12,8
Asie	25	65,8	13	34,2	38	34,9
Europe	45	79,0	12	21,0	57	52,3
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>74,3</b>	<b>28</b>	<b>25,7</b>	<b>109</b>	<b>100</b>



L'Afrique et l'Europe présentent le moins de non-conformité soit respectivement 21,4% et 21,0%. Quant au continent asiatique, il présente 34,2%.

**Tableau XXXIII** : conformité selon le secteur de prélèvement :

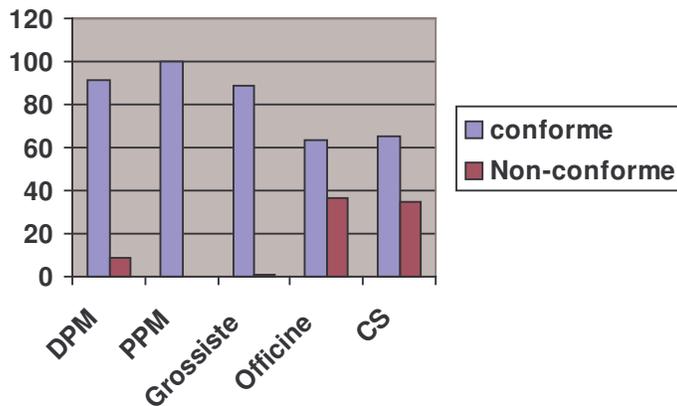
secteur de prélèvement	conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Secteur public	43	81,1	10	18,9	53	48,6
Secteur privé	38	67,9	18	32,1	56	51,4
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>74,3</b>	<b>28</b>	<b>25,7</b>	<b>109</b>	<b>100</b>



Le secteur privé est celui qui présente le plus fort taux de non-conformité (32,1%).

**Tableau XXXIV** : Conformité suivant les catégories de distribution :

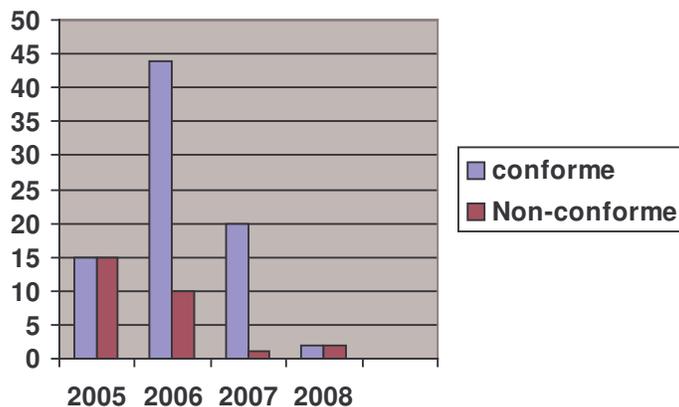
catégories de distribution	conforme		Non conforme		TOTAL	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
DPM	11	91,7	1	8,3	12	11,0
PPM	15	100,0	0	0	15	13,8
grossiste	8	88,9	1	1,1	9	8,2
Officine	30	63,8	17	36,2	47	43,1
Centre de santé	17	65,4	9	34,6	26	23,9
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>74,3</b>	<b>28</b>	<b>25,7</b>	<b>109</b>	<b>100</b>



Seuls les échantillons provenant de la PPM, pour un appel d'offre, ne présentent pas de non-conformité. Par contre 36,2% des échantillons provenant de l'officine et, 34,6% des échantillons provenant des centres de santé sont non conformes.

**Tableau XXXV** : Conformité selon la date de péremption

<b>Année</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>Total</b>
Conforme	15	44	20	2	81
Non conforme	15	10	1	2	28
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>54</b>	<b>21</b>	<b>4</b>	<b>100</b>

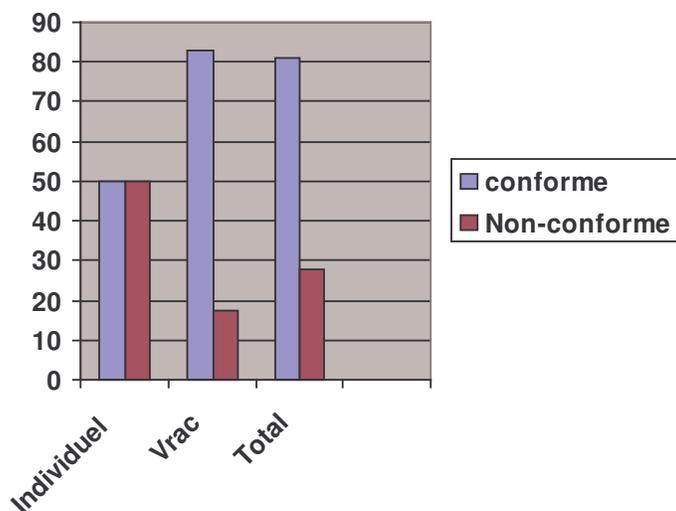


Ce sont les échantillons dont la date de péremption est de 2005 qui a présenté le plus de non-conformité : 15 sur 30.

Concernant les échantillons les plus représentés : 10 sur 54 ne sont pas conformes.

**Tableau XXXVI** : Conformité des échantillons selon le conditionnement

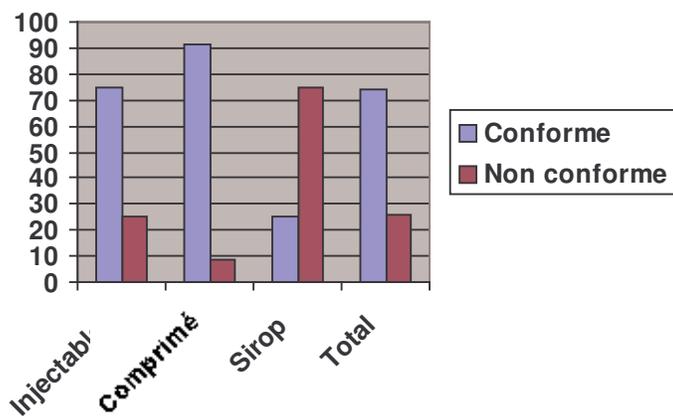
<b>Catégorie de conditionnement</b>	<b>conforme</b>		<b>Non conforme</b>		<b>TOTAL</b>	
	<b>Nombre</b>	<b>%</b>	<b>Nombre</b>	<b>%</b>	<b>Nombre</b>	<b>%</b>
Vrac	67	82,7	14	17,3	81	74,3
Individuel	14	50,0	14	50,0	28	25,7
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>74,3</b>	<b>28</b>	<b>25,7</b>	<b>109</b>	<b>100</b>



Le conditionnement individuel est celui qui a présenté plus de non-conformité soit 50%.

**Tableau XXXVII** : Conformité selon la forme galénique

Forme galénique	conforme		Non conforme		TOTAL	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
comprimé	41	91,1	4	8,9	45	41,3
Injectable	36	75,0	12	25,0	48	44,0
Sirop	4	25,0	12	75,0	16	14,7
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>74,3</b>	<b>28</b>	<b>25,7</b>	<b>109</b>	<b>100</b>



Sur les 109 échantillons analysés, la forme sirop est celle qui présente le plus de non-conformité avec un taux de 75%.

## IV - Commentaires et discussions

### 4.1 Méthodes d'analyse

Les différentes méthodes utilisées ont été les méthodes chimiques ; la spectrométrie UV/ visible ainsi que l'HPLC pour l'identification et le dosage des principes actifs.

- Méthodes chimiques : Ce sont des réactions colorées. Elles posent un problème de spécificité lié aux différentes composantes du médicament à analyser. A cela s'ajoute le problème d'interprétation des couleurs par l'observateur : les erreurs peuvent provenir de la qualité de la vision.

Au niveau du dosage de la quinine injectable, le problème de coloration qui s'est posé concernait la coloration qu'il fallait obtenir au point de fin de titrage. En effet, chaque indicateur coloré prend une coloration spécifique selon qu'il est en milieu acide ou basique déterminant ainsi le point de fin de titrage.

Au cours de ce dosage, lorsque nous étions en présence de quinine dichlorhydrate seule, la coloration verte était nette sans équivoque mais en présence d'alcaloïdes du quinquina qui constitue la quinine résorcine, il apparaissait d'abord une coloration bleu très persistante puis une coloration verte. Etant donné que, tous les alcaloïdes présents sont des bases, elles sont toutes dosées par l'acide. La coloration bleu pourrait être le signe de point de fin de titrage pour l'un des alcaloïdes.

Définir le point de fin de titrage pourrait permettre d'améliorer la précision du dosage chimique de la quinine injectable.

- Spectrophotométrie UV/ visible : Elle est d'un niveau de sensibilité suffisante et utile en analyse instrumentale. Cependant l'absence de substance de référence peut avoir un impact sur le résultat de l'analyse.

- L'HPLC : c'est une technique de séparation chromatographique couplée a une technique de dosage par spectrophotométrie ce qui fait d'elle une méthode de choix.

#### **4.2 Absence d'uniformité de masse :**

Le seul échantillon sur 109 présentant cette anomalie était une quinine sulfate très endommagé, il ne répondait pas à l'examen visuel. Il faut signaler que les Quinines comprimés analysés contrairement à ce dernier étaient pelliculés.

Ce résultat est analogue à celui de TRAORE [39] qui a trouvé cette anomalie sur 5 de ces 577 échantillons analysés.

#### **4.3 Absence de principe actif indiqué :**

Seul un échantillon de Quinine sulfate sur 24 n'a pas répondu à l'essai d'identification de la Quinine.

Cette anomalie grave 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'aboutit pas.

En Tanzanie, une étude similaire a montré que 11% des échantillons analysés n'ont pas répondu au test d'identification ; de même une menée dans trois pays africains [24] a montré que 1 échantillon de Quinine sur 39 n'avait pas le principe actif indiqué.

#### **4.4 Sous dosage :**

Sept (6) échantillons sur 109 sont sous-dosés. L'étude réalisée par l'OMS dans trois pays africain [24] montre 26 sous-dosage sur 429 échantillons analysés.

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

#### **4.5 Le pH inférieur à la normale :**

Douze (12) échantillons sur 109 ont présenté un pH inférieur à la normale, il s'agit des échantillons d'amodiaquine sirop.

L'une des hypothèses de mécanisme d'action des amino-4-quinoléines repose sur le pH. En effet, les amino-4-quinoléine, par leur caractère de base faible, pénètre à travers la vacuole digestive du parasite acide. Les pH de ces sirops étant acides, cela pourrait provoquer une inaction.

Les différentes études de stabilité menées par les fabricants ont démontré que ni le temps ni la température n'avaient d'impact sur le pH.

#### **4.6 Le surdosage**

Dix huit (11) échantillons sur 109 sont sur-dosés ce qui pourrait entraîner des accidents graves lors de leur administration.

Le surdosage d'un médicament peut entraîner des effets toxiques dangereux.

La toxicité aiguë de l'amodiaquine fait état de syncopes, de spasticité, de convulsions et de mouvements involontaires après la prise de doses élevées.

Une seule dose élevée de quinine peut entraîner le cinchonisme.

#### **4.7 Qualité des médicaments et circuit de distribution :**

Des échantillons défectueux ont été enregistrés sur tout le circuit de distribution mais en majorité dans les officines et les centres de santé.

La qualité des médicaments se détériore au fur et à mesure que l'on évolue dans le circuit de distribution. COULIBALY [7] et TRAORE [40] avaient abouti au même résultat. Ce constat pourrait s'expliquer par les mesures de stockage et de conservation.

#### **4.8 Relation entre l'origine du fabricant et la qualité :**

Sur l'ensemble des échantillons analysés :

- 52,3% proviennent d'Europe soit plus de la moitié,
- 34,9% sont d'origine asiatique,
- 12,8% sont d'origine africaine.

Avec 34,2%, l'Asie a détenu le taux le plus élevé de non-conformité devant l'Afrique (21,4%) et l'Europe (21,0%) contrairement à l'étude de

COULIBALY dont le fort taux était détenu par l'Afrique (35 sur 155) contre 7/33 pour l'Europe et 3/35 pour l'Asie.

#### **4.9 Relation entre qualité et présentation commerciale :**

Les DCI sont les plus représentés soit 88% et présentent aussi le taux le plus élevé de non-conformité soit 27,3% contre 19% pour les génériques de marque. L'étude de COULIBALY [7] avait donné des proportions semblables pour les DCI (38/188) et les génériques de marque (7/35).

#### **4.10 Relation entre qualité et date de péremption :**

La non-conformité diminue au fur et à mesure que la l'année de péremption est éloignée :

- pour 2005, 15 échantillons sur 30 étaient non conforme soit 50,0%
- pour 2006, 10 échantillons sur 54 étaient non conforme soit 18,5%
- pour 2007, 1 échantillon sur 12 étaient non conforme soit 8,3%
- pour 2008, 2 échantillons sur 4 étaient non conforme mais il faut noter que c'était des surdosages donc défaut de fabrication.

#### **4.11 Relation entre qualité et conditionnement :**

Le conditionnement « vrac » est plus représenté que le conditionnement « individuel » et il présente moins d'échantillons non conformes (14 échantillons sur 81) que le conditionnement individuel (14 échantillons sur 28).

Ces résultats sont contraires à l'étude menée dans trois pays africains où le « vrac » présentait 4 échantillons non conforme sur 18 et le conditionnement individuel 5 échantillons sur 35. Ces résultats sont également contraires à ceux de COULIBALY [7] soit 26/176 pour le conditionnement individuel et 19/47 pour le vrac.

#### **4.12 Qualité et secteur de prélèvement :**

Le nombre d'échantillons prélevés dans les différents secteurs public et privé est pratiquement égal soit respectivement 53% et 56%. Cependant la non conformité est plus élevée pour le secteur privé (32,1%) que pour le secteur public (32,6%).

#### **4.15 La densité :**

Ce paramètre, bien que n'étant pas apparu dans les résultats, a son importance dans cette étude.

Ce test concerne l'amodiaquine sirop DCI car la densité considérée provient du dossier AMM. Tous les sirops ont montré une densité inférieure à celle du document.

En galénique, une baisse de la densité du sirop simple a pour signification un développement bactérien.

De plus dans la méthode prescrite dans le dossier AMM la prise d'essai repose sur la densité ce qui fausse toute analyse du sirop avec cette méthode si la densité n'est pas celle indiquée.

## **V- CONCLUSION**

La prolifération de la contre bande, la non observance des bonnes pratiques de fabrication, les conditions de conservation inadéquates, la vente illicite et les nombreuses sources d'approvisionnement posent, avec acuité, la problématique de la qualité des médicaments disponible sur le marché des pays en voie de développement.

Au terme de ce travail, nos résultats ont prouvé que la non conformité touche indifféremment les DCI et les génériques de marque ; le secteur public aussi bien que le secteur privé sont touchés par la non conformité ; l'Asie a détenu le rapport le plus élevé de non conformité.

Enfin le contrôle de qualité de tous les lots d'antipaludiques au niveau de la porte d'entrée et périphérique, l'élaboration des méthodes spécifiques d'analyse des antipaludiques et le recyclage fréquent des techniciens de laboratoire contribueront à améliorer la qualité des médicaments.

## **VI – RECOMMANDATIONS**

### **1- AU NIVEAU DU LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTE**

- Faire des prélèvements plus réguliers au niveau de toute la chaîne de distribution permettant de suivre les produits proposés à la vente.
- S'approvisionner en substance de référence.
- Elaborer des méthodes d'analyse spécifiques a chaque groupe de médicaments et assurer la formation de techniciens sur l'utilisation des nouveaux appareils tels que l'infrarouge, l'HPLC.

### **2- AU NIVEAU DE L'INSPECTION DE LA SANTE**

- Veiller aux respects des décisions émanant des examens d'AMM par des inspections régulières dans les différentes structures sanitaires
  - Créer un classement des différentes pharmacies par rapport aux méthodes de stockage et d'entretien
  - Développer un corps d'inspection pharmaceutique afin de faire respecter la réglementation.

---

**3- AU NIVEAU DU DEPARTEMENT DE LA PHARMACIE ET DU  
MEDICAMENT**

- Mettre à jour la documentation sur les différents médicaments autorisés au Mali
- Assurer dans les délais raisonnables le retour des résultats d'analyse aux structures où les prélèvements ont été effectués.

**4- AU CABINET DU MINISTERE DE LA SANTE**

- Mettre à la disposition des services rattachés les moyens nécessaires pour répondre aux besoins.
- La collaboration des sociétés internationales avec les gouvernements des pays en voie de développement afin d'améliorer les méthodes locales de production pour ramener le coût des médicaments à un niveau plus en rapport avec les revenus du pays de sorte que les contrefaçons soient moins rentables.

**5- AUX FABRICANTS**

- Partager leurs expériences avec les autorités nationales

**6- AUX GROSSISTES**

- Accepter le prélèvement des échantillons et mettre en quarantaine les lots en cours d'analyse jusqu'à l'obtention des résultats.

## VII- BIBLIOGRAPHIE

### 1- ABDEL KARIM, Ph. D. KHADY DIOUF

Qualité des médicaments antipaludiques au Sénégal, Nancy Blum, M.A,  
M.P.H.

### 2- Anonyme

Les grandes épidémies, le paludisme

[http://www.medpict.com/etage4/4\\_pasteur/1\\_epidemies/e\\_8\\_fr.html:08/2000](http://www.medpict.com/etage4/4_pasteur/1_epidemies/e_8_fr.html:08/2000)

### 3- Anonyme Rückblick in die Geschichteder

Malaria und historische behandlungs methoden.

<http://www.crosswinds.net/mattgig/malaria/history.htm:08/2000>

### 4- B. PRADINES, H. VIAL, P. OLLIARO

Prophylaxie et traitement du paludisme : problèmes récents  
développement et perspectives. *Med Trop*, 2003 ; 63 :79-98

### 5- CAMUS D, SLOMIANNY C et SAVEL J.

Biologie de plasmodium. Encyclopédie Médico-chirurgicale, Paris :  
Elsevier, 1997 : 8-807-A-10

### 6- CLARK

Clarke's isolation and identification of drugs, second édition, London,  
The pharmaceuticals press, 1986, 1223p.

**7-COULIBALY Bakary.**

Contrôle de qualité de la chloroquine et de la sulfadoxine-pyriméthamine, thèse de pharmacie, Bamako, 2002, N°18, 76 p.

**8-CREAT**

Dossier AMM « comprimé d'amodiaquine chlorhydrate 200 mg base »

**9- DANIEL ADAMSON, P& LA**

Bref aperçu du rapport de l'OMS et de l'UNICEF sur le paludisme en Afrique- Africa malaria, Oxford, Royaume-Uni, 2003.

**10- DESOWITZ R.**

Historique du paludisme dans the malaria capers

<http://198.62158.144/books/reports/1996/01-05html:07/2000>

**11-Dodin A, Rodhain F, Dodin F.**

Mal Air. Malaria. Londres : Tropical Pathology Society, 1983 : 128.

**12-GENTILLINI M.**

Médecine tropicale 5<sup>ème</sup> édition, 1993, Flammarion, France.

**13- IDA**

Dossier AMM « quinine sulfate comprimé »

**14-JANSSENS PG.**

Le procès du paludisme, J Trop Med Hyg. , 1974 ; 77s : 39-46

**15- KAKKILAYA BS.**

History of malaria

<http://www.geocities.com/Hotspring/Resort/5403/History.htm>:08/2000

**16- 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

**17- La revue du praticien**

Tome 45, 15 novembre 1995, ISSN 0035-2640

**18- Les antipaludiques**

<http://www.lozere.org/perso/malaria/lesantipaluPNEP.htm>

**19- Malvy D, DJOSSOU F, THIEBAUT R, Le BRAS M**

Plasmodies-Malaria. Formes cliniques et diagnostic dans Encyclopédie  
médico-chirurgicale. Paris, Elsevia, 2000: 8-507-A-20

**20- MALVY D, DJOSSOU F, THIEBAUT R, Le BRAS M.**

Plasmodies : traitement, prévention dans encyclopédie médico-  
chirurgicale, Paris : Elsevier, 2000, 8-507-A-25

**21- MEDREICH STERILAB**

Dossier AMM « Amodiaquine suspension orale 5 », Inde, 2000.

**22-MOLLARET P.**

Découverte par Alphonse Laveran de l'agent du paludisme. Constantine, 6 novembre 1880. *Nouv. Press Med.* 1980; 9: 3055-63

**23-NOZAIS JP.**

Le paludisme dans le monde méditerranéen. Historique et répartition actuelle. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1988 ; 81 : 854-60

**24- Organisation Mondiale de la Santé**

Qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique africain  
Etude analytique dans trois pays africain : Cameroun, Tchad,  
Madagascar.

Programme d'action pour les médicaments essentiels.

**25- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE**

Utilisation des antipaludiques : Rapport d'une consultation informelle de l'OMS, 13-17 novembre 2000, édition C. Lebrun, Suisse 2001, 156p

**26- PAUL C. SADEK**

The HPLC Solvent Guide, second edition, 643p

**27- Pharmacopée américaine**

USP XXV, NF XX, édition 2002, 2675p.

**28- Pharmacopée British**

British Pharmacopée 2001, volume 2, 3<sup>ème</sup> édition

**29- Pharmacopée européenne**

4<sup>ème</sup> édition, 2002, 2623p.

**30- Pharmacopée internationale, 3<sup>ème</sup> édition, volume 2**

Normes de qualité, OMS, 1981

**31- Pharmacopée Internationale, 3<sup>ème</sup> édition, volume 1**

Techniques générales d'analyses, OMS, 1981, Genève

**32- Pharmacopée Internationale 3<sup>ème</sup> édition, volume 4**

Epreuves, méthodes et normes générales, OMS, Genève, 1994, 363p.

**33- Qu'est ce que le paludisme ?**

<http://www.ebischoff.free.fr/Palu/palu2.html>

**34- RDS** ressources humaines inc

Formation aux normes ISO dans les entreprises de services

**35- 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

**36-RHEM PL.**

Le paludisme dans nouvelle encyclopédie pratique de médecine et hygiène, Paris, Quillet, 1931: 272-276

**37-ROLL BACK MALARIA**

Faire Reculer le paludisme

[www.rbm.who.int](http://www.rbm.who.int)

**38- TANDIAN M.**

Contrôle de qualité des formes galéniques solides destinées à la voie orale au laboratoire nationale de la santé

Thèse de pharmacie, Bamako 2002

**39- TRAORE A.S.**

Contribution à la mise en oeuvre de la politique des médicaments essentiels en DCI au Mali ; problématique de la qualité des médicaments dans le cercle de Sikasso et de Kadiolo, thèse de pharmacie, Bamako, 1998, n°8, 126 p.

**40- TRAORE K,**

Contrôle des médicaments essentiels génériques en dénomination commune internationale commercialisés au Mali

Thèse de pharmacie, Bamako 2000, n°31 ; 72 p.

**41- UV/Visible**

<http://www.chez.com/dalmayda/cours/spectro/uv-spectro.htm>

**42-VAUCEL M, FERON Y.**

Introduction dans la langue française du mot « paludisme », Bull Soc *Pathod Exot Filiales*, 1968 ; 61 : 585-596

## FICHE SIGNALITIQUE

**Nom** : MBADINGA MBADINGA

**Prénom** : Carine Géralde

**Titre de la thèse** :

Contrôle de qualité de l'Amodiaquine et de la Quinine.

**Année de soutenance** : 2004

**Lieu de soutenance** : Bamako

**Pays d'origine** : GABON

**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie du Mali.

**Résumé** : Le paludisme est la première cause de mortalité en Afrique d'où la nécessité de traitements adéquats. Il ne peut y avoir des soins sans médicaments mais surtout, il ne peut y avoir de soins de qualité sans médicaments de qualité d'où l'initiation de cette étude sur les antipaludiques afin d'évaluer l'ampleur des médicaments non conformes ou de mauvaise qualité.

Les non-conformités les plus rencontrées sont le pH inférieur à la normale et le surdosage ; ces non-conformités touchent indifféremment les DCI et les génériques de marque. De plus, tous les continents sont concernés par la problématique de la qualité des médicaments.

**Mots clés** : Contrôle de qualité, Antipaludiques, Laboratoire National de la Santé, Bamako.