

MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE  
UNIVERSITE DU MALI

REPUBLIQUE DU MALI  
UN PEUPLE – UN BUT – UNE FOI

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

ANNEE UNIVERSITAIRE 2004/2005

N° ...../2005

**CONTROLE DE QUALITE  
DE TROIS ANTIPALUDIQUES  
DERIVES DE L'ARTEMISININE  
(ARTEMETHER, ARTESUNATE, DIHYDROARTREMISININE)  
LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTE**

Thèse présentée et soutenue publiquement le...../2005  
devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto–Stomatologie

Par M. *KOUONANG KOMGUEP SERGE*

pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat).

**JURY :**

**PRESIDENT :** PR. BOUBACAR SIDIKI CISSI

**MEMBRES :** Dr. Elimane MARIKO

Dr. Alou KEITA

**DIRECTEUR :** Pr. Gaoussou KANOUTE

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

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2004 - 2005**

**ADMINISTRATION**

**DOYEN : MOUSSA TRAORE - PROFESSEUR**

**1<sup>ER</sup> ASSESSEUR : MASSA SANOGO - MAITRE DE CONFERENCES**

**2<sup>ME</sup> ASSESSEUR : GANGALY DIALLO - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE.**

**SECRETAIRE PRINCIPAL : YE MENIGUE ALBERT DEMBELE - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE.**

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

**LES PROFESSEURS HONORAIRES**

**Mr Alou BA**

**Mr Bocar SALL**

**Mr Souleymane SANGARE**

**Mr Yaya FOFANA**

**Mr Mamadou L. TRAORE**

**Mr Balla COULIBALY**

**Mr Mamadou DEMBELE**

**Mr Mamadou KOUMARE**

**Mr Mohamed TOURE**

**Mr Ali Nouhoum DIALLO**

**Mr Aly GUINDO**

**Ophtalmologie**

**Orthopédie-Traumatologie - Secourisme**

**Pneumo-ptisiologie**

**Hématologie**

**Chirurgie Générale**

**Pédiatrie**

**Chirurgie Générale**

**Pharmacognosie**

**Pédiatrie**

**Médecine interne**

**Gastro-Entérologie**

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

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

**PROFESSEURS**

**Mr Abdel Karim KOUMARE**

**Mr Sambou SOUMARE**

**Mr Abdou Alassane TOURE**

**Mr Kalilou OUATTARA**

**Mr Amadou DOLO**

**Mr Alhousseini Ag MOHAMED**

**Chirurgie Générale**

**Chirurgie Générale**

**Orthopédie - Traumatologie, Chef de D.E.R.**

**Urologie**

**Gynéco Obstétrique**

**O.R.L**

**MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

**Mr Djibril SANGARE**

**Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP**

**Mr Abdoulaye DIALLO**

**Mr Gangaly DIALLO**

**Mr Abdoulaye DIALLO**

**Chirurgie Générale**

**Chirurgie Générale**

**Anesthésie - Réanimation**

**Chirurgie Viscérale**

**Ophtalmologie**

**MAITRES DE CONFERENCES**

**Mme SY Aïda SOW**

**Mr Salif DIAKITE**

**Gynéco-Obstétrique**

**Gynéco-Obstétrique**

**MAITRES ASSISTANTS**

**Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE**

**Mr. Mamadou TRAORE**

**Mr Sadio YENA**

**Mr Filifing SISSOKO**

**Mr Issa DIARRA**

**Mr Youssouf COULIBALY**

**Gynéco-Obstétrique**

**Gynéco-Obstétrique**

**Chirurgie Générale et thoracique**

**Chirurgie Générale**

**Gyneco-obstétrique**

**Anesthésie réanimation**

**ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE**

Mme Diénéba DOUMBIA  
Mr Mamadou L. DIOMBANA  
Mr Sékou SIDIBE  
Mr Abdoulaye DIALLO  
Mr Tiéman COULIBALY  
Mme TRAORE J. THOMAS  
Mr Nouhoum ONGOIBA  
Mr Zanafon OUATTARA  
Mr Zimogo Zié SANOGO  
Mr Adama SANGARE  
Mme TOGOLA Fanta KONIPO  
Mr Sanoussi BAMANI  
Mr Doulaye SACKO  
Mr Ibrahim ALWATA  
Mr Lamine TRAORE  
Mr Mady MAKALOU  
Mr Niani MOUNKORO  
Mr Tiemoko D. COULIBALY  
Mr Aly TEMBELY  
Mr Souleymane TOGORA  
Mr Mohamed KEITA  
Mr Samba Karim TIMBO

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

**PROFESSEURS**

Mr Daouda DIALLO  
Mr Siné BAYO  
Mr Amadou DIALLO  
Mr Moussa HARAMA  
Mr Ogobara DOUMBO

**MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

Mr Yéniégué Albert DEMBELE  
Mr Anatole TOUNKARA  
Mr Amadou TOURE  
Mr. Flabou Bougoudogo

**MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Bakary M. CISSE  
Mr Abdrahamane S. MAIGA  
Mr Adama DIARRA  
Mr Mamadou KONE  
Mr.Massa SANOGO

**MAITRES ASSISTANTS**

Mr Mahamadou CISSE  
Mr Sékou F.M. TRAORE  
Mr Abdoulaye DABO  
Mr Abdrahamane TOUNKARA  
Mr Ibrahim I. MAIGA  
Mr Moussa Issa DIARRA  
Mr Amagana DOLO  
Mr Kaourou DOUCOURE  
Mr Bouréma KOURIBA  
Mr Souleymane DIALLO  
Mr Cheik Bougadari TRAORE

Anesthésie-Réanimation  
Stomatologie  
Orthopédie -Traumatologie  
Anesthésie - Réanimation  
Orthopédie - Traumatologie  
Ophtalmologie  
Anatomie & Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Orthopédie – Traumatologie  
ORL  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Orthopédie – Traumatologie  
Ophtalmologie  
Urologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Odontologie  
Gynécologie Obstétrique  
Odontologie  
O.R.L  
O.R.L

Chimie Générale & Minérale  
Anatomie-Pathologie-Histoembryologie  
Biologie  
Chimie Organique  
Parasitologie–Mycologie

Chimie Organique  
Immunologie chef de D.E.R  
Histoembryologie  
Bactériologie-Virologie

Biochimie  
Parasitologie  
Physiologie  
Physiologie  
Chimie Analytique

Biologie  
Entomologie médicale  
Malacologie, Biologie Animale  
Biochimie  
Bactériologie - Virologie  
Biophysique  
Parasitologie  
Biologie  
Immunologie  
Bactériologie-Virologie  
Anatomie-Pathologie

Mr Lassana DOUMBIA

Chimie organique

**ASSISTANTS**

Mr Mounirou BABY

Mr Mahamadou A. THERA

Mr Mangara M. BAGAYOGO

Mr Guimogo DOLO

Mr Abdoulaye TOURE

Mr Djibril SANGARE

Mr Mouctar DIALLO

Mr Boubacar TRAORE

Mr Bokary Sacko

Hématologie

Parasitologie

Entomologie moléculaire

Entomologie moléculaire

Entomologie moléculaire

Entomologie moléculaire

Biologie parasitologie

Immunologie

Biochimie

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

**I. PROFESSEURS**

Mr Abdoulaye Ag RHALY Médecine Interne

Mr Mamadou K. TOURE Cardiologie

Mr Mahamane MAIGA Néphrologie

Mr Baba KOUMARE Psychiatrie, Chef de DER

Mr Moussa TRAORE Neurologie

Mr Issa TRAORE Radiologie

Mr Mamadou M. KEITA Pédiatrie

Mr Hamar Alassane TRAORE Médecine Interne

Mr Dapa Aly DIALLO Hématologie

Mr Moussa Y MAIGA

Gastro-entérologie-Hépatologie

**MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

Mr Toumani SIDIBE Pédiatrie

Mr Bah KEITA Pneumo-Phtisiologie

Mr Boubacar DIALLO Cardiologie

Mr Somita KEITA Dermato-Léprologie

Mr Abdel Kader TRAORE Médecine Interne

Mr Siaka SIDIBE Radiologie

**MAITRES ASSISTANTS**

Mr Mamadou DEMBELE Médecine Interne

Mr Mamady KANE Radiologie

Mme Tatiana KEITA Pédiatrie

Mme TRAORE Mariam SYLLA Pédiatrie

Mr Adama D. KEITA Radiologie

Mme SIDIBE Assa TRAORE Endocrinologie

Mme Habibatou DIAWARA

Dermatologie

**ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE**

Mr Bou DIAKITE Psychiatrie

Mr Bougouzié SANOGO Gastro-entérologie

Mr Saharé FONGORO Néphrologie

Mr Bakoroba COULIBALY Psychiatrie

Mr Kassoum SANOGO Cardiologie

Mr Seydou DIAKITE Cardiologie

Mr Mahamadou B. CISSE Pédiatrie

Mr Arouna TOGORA Psychiatrie

Mme DIARRA Assétou SOUCKO

Mr Boubacar TOGO

Mr Mahamadou TOURE

Mr Idrissa A. CISSE

Mr Mamadou B. DIARRA

Mr Anselme KONATE

Médecine interne

Pédiatrie

Radiologie

Dermatologie

Cardiologie

Hepato-gastro-Entérologie

Mr Moussa T. DIARRA  
Mr Souleymane DIALLO  
Mr Souleymane COULIBALY  
Mr Daouda K. MINTA  
Mr Soungalo DAO

Hépto-gastro-Entérologie  
Pneumologie  
Psychologie  
Maladies infectieuses  
Maladies infectieuses

**ASSISTANT**

*Mr Cheick Oumar GUINTO*      *Neurologie*

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

**PROFESSEUR**

*Mr Boubacar Sidiki CISSE*      *Toxicologie*  
*Mr Gaoussou KANOUTE*

Chimie analytique Chef de D.E.R.

**MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

*Mr Ousmane DOUMBIA* *Pharmacie Chimique*

**MAITRES DE CONFERENCES**

*Mr Boulkassoum HAIDARA*      *Législation*  
*Mr Elimane MARIKO*      *Pharmacologie*

**MAITRE ASSISTANTS**

Mr Benoît KOUMARE

Chimie Analytique

*Mr Drissa DIALLO*      *Matières Médicales*

*Mr Alou KEITA*      *Galénique*

*Mr Ababacar I. MAIGA*      *Toxicologie*

*Mr Yaya KANE*      *Galénique*

**ASSISTANTS**

Mme Rokia SANOGO

Pharmacognosie

Mr Saïbou MAIGA

Législation

Mr Ousmane KOITA

Parasitologie Moléculaire

**D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE**

**PROFESSEUR**

*Mr Sidi Yaya SIMAGA*      *Santé Publique, Chef de D.E.R.*

**MAITRE DE CONFERENCES AGREGE**

*Mr Moussa A. MAIGA*      *Santé Publique*

**MAITRE DE CONFERENCES**

*Mr Sanoussi KONATE*      *Santé Publique*

**MAITRE ASSISTANTS**

*Mr Bocar G. TOURE*      *Santé Publique*

*Mr Adama DIAWARA*      *Santé Publique*

*Mr Hamadoun SANGHO* *Santé Publique*

*Mr Massambou SACKO*      *Santé Publique*

Mr Alassane DICKO

Santé Publique

**ASSISTANTS**

Mr Samba DIOP  
Mr Seydou DOUMBIA  
Mr Oumar THIERO

Anthropologie médicale  
Epidémiologie  
Biostatistique

**CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES**

Mr N'Golo DIARRA     *Botanique*  
Mr Bouba DIARRA     *Bactériologie*  
Mr Salikou SANOGO     *Physique*  
Mr Bokary Y. SACKO     *Biochimie*  
Mr Boubacar KANTE     *Galénique*  
Mr Souleymane GUINDO     *Gestion*  
Mme DEMBELE Sira DIARRA     *Mathématiques*  
Mr Modibo DIARRA     *Nutrition*  
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA     *Hygiène du Milieu*  
Mr Mahamadou TRAORE     *Génétique*  
Mr Yaya COULIBALY     *Législation*

**ENSEIGNANTS EN MISSION**

Pr. Doudou BA     *Bromatologie*  
Pr. Babacar FAYE     *Pharmacodynamie*  
Pr. Eric PICHARD     *Pathologie Infectieuse*  
Pr. Mounirou CISSE     *Hydrologie*  
Pr. Amadou Papa DIOP     **Biochimie**

# DEDICACES

## A Dieu le père tout puissant

Que toute la gloire revienne à notre seigneur Dieu tout puissant qui a sans cesse ranimé mes forces dans la mission qu'il m'a confiée.

A mon père **Komguep Jean**, ce travail est le tien, tu n'as cessé de nous inculquer les valeurs de l'amour et ceux du travail bien fait. Je te dois tout ; tu n'as ménagé aucun effort pour faire de nous des hommes épanouis en tout point de vue. Que Dieu te comble de ses grâces.

A ma mère **Komguep née Tchonang Georgette**, tes multiples sacrifices consentis à mon endroit n'ont pas de prix. Que de souffrances endurées pour le bonheur de tes enfants. Mon espoir est de te savoir comblée de joie. Que dieu te bénisse.

A **mes grands parents**, merci pour vos encouragements et vos prières. Que Dieu vous accorde santé et longue vie.

A mes frères et sœurs : **DJOMO K. Ebénézer, TCHONANG Patrick, OUETE K. Carine, HYEPOUWO K. Mireille et OUANKO K. Cedrick** ; la fraternité n'a pas de prix et reste pour nous un lien sacré. N'oublions surtout pas que la grandeur d'une famille réside dans son union comme les maillons d'une chaîne. Puisse Dieu vous soutenir et guider vos pas.

Particulièrement **NTHUISSEU Hélénos**, ce travail est aussi le tien ; comme un frère tu n'as cessé durant toutes ces années de me soutenir. Je ne saurai t'exprimer toute ma gratitude.

A **TEGANTCHOUANG Roger, TCHATCHOUANG Louis, FAMEGNE Sidonie, NGOUOMEDJE Florentine et NJOUONANG virginie** : plus que des oncles et tantes, vous êtes des frères. Merci pour votre soutien.

A **mes feu (es) parents** : chers regrettés, j'aurai aimé que vous soyez là pour voir s'accomplir le couronnement de mes dures années de sacrifice. Mais hélas, trop tôt le destin inévitable de la mort vous a arraché à l'affection de tous. Que ce travail soit un grand hommage que je rends à votre mémoire.

A tous mes oncles et tantes : **KAMNANG Roger, DJOMGANG David, WETE Roger, NOUTCHEU Lap, TZIEMI Guillaume, DJOMGANG Samuel, DJANPOU Ernest, TCHATCHOUANG Rose** : vous m'êtes chers, soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

A **tous mes cousin (es), neveux, nièces** ; vous êtes si nombreux que je ne peux vous citer individuellement. Sachez que je vous témoigne ici ma gratitude.

Aux **Dr. OUETE Ismaël, Dr. WANDJI Marie Joséphine, Dr. TIAYO Linette, FOTSO Gilles, POMBEB Luc** : vous avez été pour moi comme des frères et je l'espère pour longtemps encore.

# REMERCIEMENTS

Au **Dr. NJITCHOUANG Nono Henri**, pour les conseils et le soutien que vous m'avez apporté, trouvé ici l'assurance de ma sincère reconnaissance.

A **Mr. NONO Kléber** pour les encouragements.

A mes aînés Docteurs : **Désiré Y., Agnès, Espérance, Vincent, Nathalie L., Florine, Stéphanie, Micheline, Adonise, Christiane, Annie, Jacques, Ginette, Elizabeth, Alvine**, Soyez assuré de mon amitié et toute ma reconnaissance.

A la joyeuse famille que constituait la cité bleue : **Claude N., Thierry B., Jacques O., Muriel K., Linda T., Ida, Christelle O., Nadine F., Francine, Roby, Alexis**, pour les bons moments que nous avons passé ensemble et que je regrette déjà.

A mes amis : **Berved, Christian, Frank Ngoka, Franklin Samou, Said, Hubert D., Pierre, Patrick, Joseph, Martin, Colins**.

A mes amies : **Yolande, Denise, Sonia, Irène, Irène F., Tidianie, Caroline, Orelle, Mirande, Sylviane, Bibiane, Patricia, Sandrine, Priscille, Carine, Tatiana, Diane** Puisse ce travail voir ce raffermir nos liens.

A tout le personnel du Laboratoire National de la Santé en particulier **le département contrôle des médicaments**.

A mes camarades : **Abalo, Fofana, Alou, Cissé, Fatoumata S., Bintou, Amina, Agui, Lisette**.

A mes camarades internes au LNS (**Mike, Carine M., Abdoulaye T., Kodjo, Hamssatou, Diénéba, Jamila B.**) pour les moments que nous avons passé ensemble.

Au G7 : **Sorel Takam, Charles Bissé, Dave Bala, Collette Ekoumou, Serge kouonang** et particulièrement à **Annie Magny et Nathalie Tindankir**, Souhait de bonheur, de paix et de succès dans la vie active.

A la promotion **Louis Samuel Etori (L.S.E)**.

A **Mme Tiayo** reconnaissance

A la famille **FOFANA** et particulièrement **Mr. Bekech**, merci pour l'hospitalité.

A la communauté camerounaise et aux communautés étrangères.

Au **Mali** terre d'accueil et au peuple malien pour avoir fait de moi le Dr que je suis aujourd'hui. Merci de votre accueil.

A tous ceux que j'ai de la sympathie et que j'ai oublié de citer.

# HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

**A notre Maître et Président du jury**  
*Professeur Boubacar Sidiki CISSE,*

**Recteur Honoraire,**

**Professeur de toxicologie a la Faculté de Médecine, de  
Pharmacie et d'odontostomatologie,**

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

Cher maître, c'est un grand honneur que vous nous faite en acceptant de présider ce jury malgré vos lourdes responsabilités.

Nous avons bénéficié tout au long de nos études d'un enseignement de qualité. Votre compétence et votre rigueur scientifique ont force notre admiration.

Recevez cher maître nos sincères reconnaissances et profond respect.

**A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE,**

***PROFESSEUR 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 a l'Université de Paris XI,**

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

Cher Maître, nous vous remercions pour la confiance que vous nous avez donné en nous acceptant dans votre service.

Votre disponibilité permanente, l'assiduité et la rigueur scientifique qui vous caractérise font de vous un maître admire par tous les étudiants que nous sommes.

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

**A NOTRE MAITRE ET JUGE**  
*Docteur Elimane MARIKO,*

**Maître de Conférence en Pharmacologie,**

**Charge de mission au Ministère de la Défense et de Forces  
Armées,**

Cher Maître, la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail montre votre simplicité et votre disponibilité.

Nous avons été séduit par votre accueil chaleureux.

Recevez ici l'expression de nos sincères remerciements.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE,**  
*Docteur Alou KEITA*

**Maître Assistant de Pharmacie Galénique,**

**Directeur Général de l'Union Malienne de Produits  
Pharmaceutiques,**

Cher Maître, merci d'avoir accepté de juger ce travail malgré vos multiples occupations.

Vos qualités humaines et intellectuelles font de vous un maître respecté et écouté.

Veillez trouver ici, l'expression de notre profond respect.

# SOMMAIRE

INTRODUCTION .....	1
<b>GENERALITES.....</b>	<b>5</b>
1. GENERALITES SUR LE PALUDISME.....	6
1.1. HISTORIQUE.....	6
1.2 QUELQUES DEFINITIONS ET NOTIONS ESSENTIELLES.....	7
1.2.1 Le paludisme.....	7
1.2.3 Le cycle évolutif du parasite.....	8
1.2.4 Les symptômes.....	9
1.2.5 Examens de laboratoire.....	10
1.2.6 Le traitement.....	10
1.2.7 Prévention.....	11
2. L'ARTEMISININE ET SES DERIVES.....	11
2.1 CONSIDERATIONS CHIMIQUES ET PHARMACEUTIQUES DE TROIS MOLECULES DERIVEES DE L'ARTEMISININE.....	12
2.1.1 Mécanisme d'action.....	13
2.1.2 L'artéméter.....	15
2.1.3 L'arténusate.....	17
2.1.4 Dihydroartémisinine (Artemimol).....	20
3. DONNEES ESSENTIELLES SUR LE MEDICAMENT ET LE CONTROLE DE QUALITE.....	22
3.1 MEDICAMENT.....	22
3.1.1 Définition.....	22
3.1.2 Les éléments constitutifs du médicament.....	23
3.1.3 Lot et numéro de lot.....	24
3.1.4 Médicaments essentiels.....	24
3.1.5 Génériques et contrefaçons.....	24
3.1.6 Dénomination commune internationale (D. C. I).....	25
3.1.7 Spécialité ou nom de marque.....	25
3.1.8 Formes galéniques.....	25
3.2 CONTROLE DE QUALITE.....	27
3.2.1 Assurance de la qualité.....	27
3.2.2 Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (B.P.F).....	27
3.2.3 Système OMS de certification.....	28
3.2.4 Autorisation de mise sur le marché.....	28
3.2.5 Normes de qualité.....	28
3.2.5 Objectif de contrôle de qualité.....	29
4. METHODES D'ANALYSE.....	29
4.1 EXAMEN VISUEL.....	29
4.2 ETIQUETAGE.....	29
4.3 ESSAIS.....	30
4.3.1 Uniformité de masse.....	30
4.3.2 Volume moyen.....	32
4.3.3 Test de désagrégation.....	32
4.4 IDENTIFICATION.....	33
4.4.1 Tests colorés.....	33
4.4.2 Identification dans le domaine ultraviolet (UV-visible).....	36
4.5 DOSAGE.....	36
4.5.1 Dosage par spectrophotométrie dans l'UV-visible.....	36
4.5.2 Dosage chimique.....	40

**TRAVAIL PERSONNEL**

<b><u>1.</u></b>	<b><u>METHODOLOGIE</u></b>	
1.1	TYPE ET LIEU D'ETUDE .....	42
1.2	ECHANTILLONNAGE.....	42
1.3	TRAITEMENT DES DONNEES .....	43
1.4	TECHNIQUES D'ANALYSE .....	43
1.4.1	L'étiquetage.....	43
1.4.2	Les caractères visuels .....	43
1.4.3	L'identification.....	43
1.4.4	Les essais.....	43
1.4.5	Le dosage .....	44
1.5	REACTIFS .....	44
1.6	NORMES DE CONFORMITE .....	44
<b><u>2.</u></b>	<b><u>RESULTATS.....</u></b>	<b><u>45</u></b>
2.1.	REPARTITION SUIVANT LA DESIGNATION .....	46
2.2	REPARTITION SUIVANT LA FORME GALENIQUE .....	47
2.3	REPARTITION SUIVANT LE PAYS D'ORIGINE.....	48
2.4	REPARTITION DES ECHANTILLONS SUIVANT LE CONTINENT .....	49
2.5	REPARTITION DES ECHANTILLONS SUIVANT LA REGION DE PRELEVEMENT .....	49
2.6	REPARTITION DES ECHANTILLONS SUIVANT LE CIRCUIT DE PRELEVEMENT .....	50
2.7	REPARTITION DES ECHANTILLONS SUIVANT LE SECTEUR DE PRELEVEMENT .....	51
2.8	REPARTITION DES ECHANTILLONS SUIVANT LA CONFORMITE .....	52
2.9	REPARTITION DES ECHANTILLONS SUIVANT LE TYPE DE NON-CONFORMITE .....	60
2.10	REPARTITION DES CIRCUITS DE PRELEVEMENT SUIVANT LE TYPE DE NON-CONFORMITE .....	62
<b><u>3.</u></b>	<b><u>COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS .....</u></b>	<b><u>63</u></b>
3.1	LIMITES DE L'ETUDE .....	64
3.2	METHODES D'ANALYSE.....	64
3.2.1	Méthodes chimiques.....	64
3.2.2	Spectrophotométrie dans UV .....	64
3.3	RESULTATS .....	65
3.3.1	Qualité et formes galéniques .....	66
3.3.2	Qualité et pays d'origine du fabricant .....	67
3.3.3	Qualité et région de prélèvement.....	67
3.3.4	Qualité et secteur de prélèvement .....	68
<b><u>4.</u></b>	<b><u>CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....</u></b>	<b><u>69</u></b>
	<b><u>BIBLIOGRAPHIE.....</u></b>	<b><u>73</u></b>

## ANNEXES



**Liste des abréviations et sigles :**

AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
cm <sup>2</sup> :	centimètre carré
D.O :	Densité Optique
DPM :	Direction de la Pharmacie et du Médicament
g :	gramme
kg :	kilogramme
l :	litre
Hcl :	Acide chlorhydrique
JC :	Jésus Christ
LNS :	Laboratoire National de la Santé
ml :	millilitre
mn :	minute
mol/l :	mole par litre
N.B :	Nota bënë
nm :	nanomètre
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
UV :	ultra violet
R :	réactifs
ReMeD :	Réseau Médicaments et Développement
Susp. Buv. :	Suspension buvable
TS :	solution de réactifs
µl :	Microlitre
λ <sub>max</sub> :	longueur d'onde maximal
% :	pour cent

# INTRODUCTION

Du point de vue conceptuel de l'OMS, les médicaments essentiels sont des produits qui satisfont les besoins sanitaires de la majorité de la population ; ces médicaments doivent être disponibles en permanence à un prix qui soit à la portée de la communauté, en quantité suffisante, sous des formes galéniques appropriées et surtout de qualité acceptable [10].

La fabrication et la distribution illégales des médicaments (y compris la vente sur les marchés et dans la rue) par des contrebandes sont très répandues ; de même les fabricants qui ne se conforment pas aux bonnes pratiques de fabrication (B.P.F) peuvent encore produire des médicaments pour le marché intérieur et pour l'exportation. Souvent, les contrôles pratiqués sur les médicaments destinés aux exportations sont moins stricts que lorsqu'il s'agit de médicaments destinés au marché national [21].

La commercialisation des médicaments passe par plusieurs intermédiaires et zones de libre-échange, et ces médicaments sont parfois reconditionnés et réétiquetés de façon à cacher leur véritable origine ou identité conduisant à la mise en circulation de contrefaçons. Aussi l'altération des principes actifs par des conditions climatiques tropicales fait que ces médicaments essentiels doivent être sous le coup de la réglementation édictée par l'autorité nationale de contrôle, sous la tutelle du Ministère de la Santé.

Une enquête de l'OMS sur les médicaments contrefaits dans 20 pays entre janvier 1999 et octobre 2000 a montré que 60% des médicaments

contrefaits sont produits dans les pays pauvres et 40% dans les pays industrialisés [11].

En avril 1999, il a été inscrit dans la base des données de l'OMS concernant les médicaments de qualité inférieure que dans 771 caisses de ces médicaments, 77% étaient des pays en développement. L'analyse des données a prouvé que 60% avaient une substance active absente du produit.

Il ressort d'une récente étude parue dans *The Lancet* que jusqu'à 40% des produits supposés contenir de l'artésunate (meilleur médicament pour combattre le paludisme résistant aux nombreux antipaludiques aujourd'hui) ne contiennent aucune substance active et n'ont donc aucun avantage thérapeutique [11].

Au Mali les contrôles de qualité des médicaments sont effectués par le Laboratoire National de la Santé (L.N.S). Les études précédentes ont montré que certains médicaments ne répondaient pas aux normes ; il s'agit des thèses sur :

- cinq antiparasitaires (métronidazole, mébendazole, albendazole, niclosamide, praziquantel) dont 12 étaient non-conformes soit 8% sur 149 échantillons [22].
- les formes galéniques injectables dont 8 étaient non-conformes soit 3,45% sur 232 échantillons [34].
- les formes galéniques solides destinées à la voie orale dont 20 étaient non-conformes soit 3% sur 687 échantillons [35].

- deux antipaludiques (chloroquine et association sulfadoxine /pyriméthamine) dont 45 étaient non-conformes soit 20,18% sur 223 échantillons [3].

Suite à ce constat, nous avons réalisé une étude basée sur le contrôle de qualité de trois molécules antipaludiques dérivés de l'artémisinine (Artéméther, Atésunate et Dihydroartémisinine).

Notre choix découle des faits :

- qu'aucune étude n'a concerné ces molécules ;
- que ce sont des nouvelles molécules qui ouvrent de nouvelles pistes pour la lutte contre le paludisme ;
- qu'ils sont les seuls médicaments antipaludiques connus pour lesquels le *plasmodium falciparum* n'ait pas encore développé de résistance ;
- que le paludisme en recrudescence est de plus en plus difficile à combattre.
- que ces molécules sont choisies maintenant en première intention dans certains cas.

Notre étude a comme objectifs :

- **Objectif général**
  - Contribuer à l'amélioration de la qualité des médicaments antipaludiques dérivés de l'artémisinine utilisés au Mali.
- **Objectifs spécifiques**
  - Evaluer la qualité des principes actifs.
  - Répertorier et analyser les différentes sources d'approvisionnement.

# **GENERALITES**

# 1. GENERALITES SUR LE PALUDISME

## 1.1. HISTORIQUE

Le paludisme est une maladie parasitaire potentiellement mortelle transmise par des moustiques. C'est l'une des plus vieilles maladies que l'humanité ait connue. Son historique peut se présenter en plusieurs étapes :

- en 400 ans avant JC, Hippocrate décrivait le paludisme du kyste hydatique en Grèce [22] ;
- en 1630 Don Francisco Lopez apprenait des Indiens du Pérou les vertus de l'écorce du quinquina [4] ;
- en 1670 Leewenhock invente le microscope [22] ;
- en 1700 notion du cycle évolutif des microorganismes [22] ;
- en 1820 Pelletier et Coenon isolaient du quinquina l'alcaloïde actif [4] ;
- en 1880 Marchiafava et Golgi décrivaient trois espèces de plasmodium parasite de l'homme : *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax* [4] ;
- de 1895 à 1897, Ross suspecta la transmission de la maladie par le moustique du genre Anophèles avant que la confirmation ne soit faite par Grassi en 1898 [4] ;
- en 1922 une quatrième espèce de plasmodium est découverte par Stéphanos : le *P. ovale* ;
- en 1943 la chloroquine, premier antipaludique de synthèse fut obtenue [20] ;

- en 1957 la chloroquinorésistance est constatée en Asie et en Amérique du sud [20] ;
- en 1970 le Professeur Zhenxing Wei (Chine) réalisait un extrait de l'artémisinine [7] ;
- en 1977 un chercheur de l'entreprise pharmaceutique Guilin synthétisa l'artésunate [7] ;
- en 1978 le Professeur Li Yin produisait pour la première fois l'artéméther [7] ;
- 1979 en Afrique, la résistance à la chloroquine a été observée pour la première fois en Tanzanie [20] ;
- en 1992 la firme Rhône-poulenc aujourd'hui Aventis en accord avec l'OMS et l'usine pharmaceutique de Kunming produisirent de l'artéméther injectable [7].

Actuellement, les efforts sont axés sur la recherche du vaccin utilisable dans le cadre de programme de santé publique.

## **1.2 QUELQUES DEFINITIONS ET NOTIONS ESSENTIELLES**

### **1.2.1 Le paludisme**

Le paludisme ou malaria est une maladie infectieuse provoquée par un hématozoaire particulier, le plasmodium, inoculé par la piquûre de femelles de moustiques appartenant à diverses variétés d'anophèles. Il est endémique dans les régions chaudes.

Dans le monde le paludisme menace environ 40% des individus ; il est l'une des premières causes de mortalité. La situation s'aggrave actuellement car le plasmodium est devenu résistant à la quinine et aux antipaludéens de synthèse qui constituaient la base de traitement comme

de la chimioprophylaxie. Le renversement de cette situation dépendra de la création de médicaments nouveaux et surtout de la mise au point d'un vaccin [8,9].

### **1.2.2 Les parasites**

Chez l'homme, s'effectue la multiplication asexuée ou schizogonie des plasmodies et chez l'anophèle, s'effectue la multiplication sexuée ou sporogonie.

Quatre parasites peuvent causer le paludisme :

- *plasmodium falciparum*, le plus dangereux ;
- *plasmodium vivax*, le plus répandu ;
- *plasmodium malariae*, à répartition limitée ;
- *plasmodium ovale*, très rare [13].

### **1.2.3 Le cycle évolutif du parasite**

Le cycle évolutif est l'ensemble des transformations obligatoires subies par le parasite pour passer d'une génération à la suivante représentée par un cycle.

Cycle sexué ou sporogonique chez le moustique : l'anophèle, en piquant et en aspirant le sang d'un sujet infecté, ingère les gamétocytes mâles et femelles qui, dans l'estomac de l'insecte, mûrissent en macrogamètes et en microgamètes. L'oocyte qui résulte de leur fécondation traverse la paroi gastrique et dissémine les sporozoïtes dans la cavité générale. Les sporozoïtes gagnent la glande salivaire du moustique dont la piqûre devient virulente pour l'homme.

**Cycle asexué ou schizogonique chez l'homme :** Le sporozoïte, inoculé par la piqûre du moustique, passe du sang dans les cellules hépatiques où il se divise en cryptozoïtes (cycle exoérythrocytaire primaire). Ceux-ci se transforment en mérozoïtes (phase pré-érythrocytaire) qui envahissent le courant sanguin, attaquent les globules rouges et se transforment en schizontes. Ceux-ci se divisent et libèrent de nouveaux mérozoïtes qui envahissent d'autres globules rouges (cycle érythrocytaire). Quelques schizontes se transforment en gamétocytes qui, s'ils sont ingérés par un moustique, recommencent le cycle sexué ou sporogonique. [36]

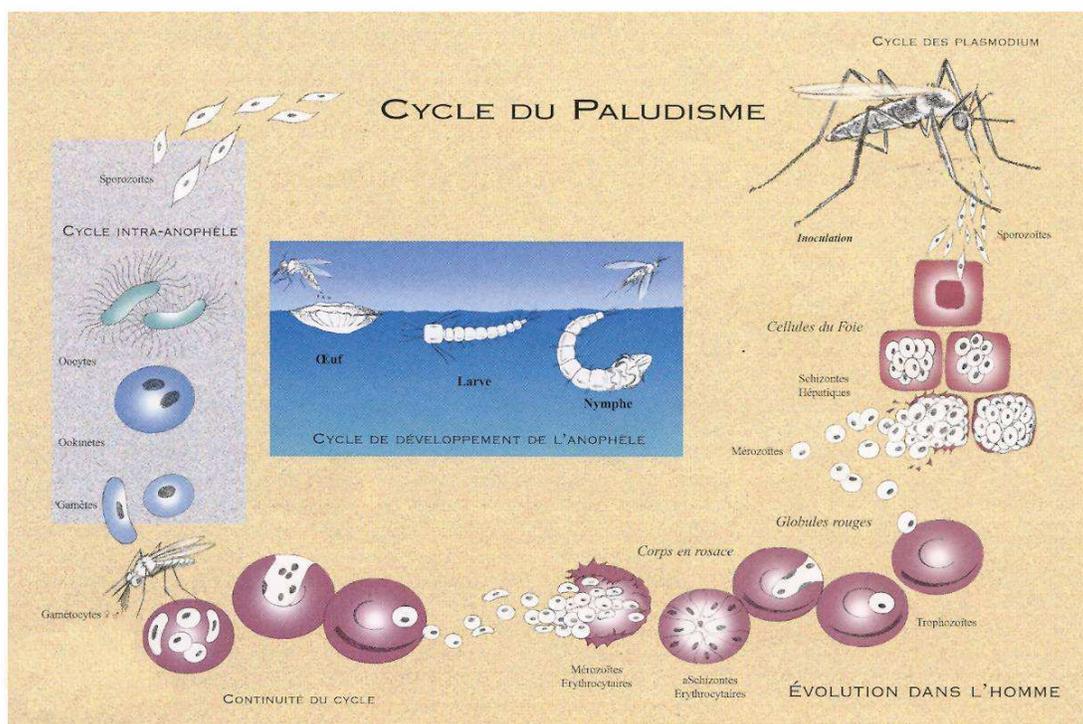


Figure 1 : cycle du paludisme

### 1.2.4 Les symptômes

Les symptômes du paludisme peuvent être classés en deux groupes :

- **Paludisme simple** : Les principaux signes du paludisme sous sa forme simple sont la fièvre, l'asthénie, les troubles digestifs, les céphalées et l'anémie.
- **Accès pernicieux ou paludisme grave** : Il se manifeste par des troubles digestifs, des troubles neurologiques, des troubles de la micro-circulation, la température s'élève et dépasse 40° et le pouls s'accélère [3].

### 1.2.5 Examens de laboratoire

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

- **Goutte épaisse** : Elle est destinée à mettre en évidence le parasite du paludisme. Une goutte de sang est étalée sur une lame de verre jusqu'à environ 1 cm<sup>2</sup>, puis longuement séchée, enfin deshémo-globinisée et colorée au May-Grunwald-Giemsa et examinée au microscope. C'est une méthode longue.
- **Frottis mince** : Il est rapide et permet de calculer le pourcentage d'hématies parasitées et d'apprécier l'espèce plasmodiale en cause [36].

N.B: Recherche de l'hématozoaire : Le sang doit être prélevé autant que possible avant la chimiothérapie.

### 1.2.6 Le traitement

Les principaux antipaludiques utilisés peuvent être repartis en chizontocides et en gamétocytocides.

**Les schizontocides :** Ils peuvent être classés en deux groupes :

**Groupe 1 :** Action rapide, résistance longue et difficile à apparaître.

- Antipaludiques naturels : quinine, qinghaosu (artémisinine)
- Amino-4-quinoléine : chloroquine, amodiaquine.

**Groupe 2 :** Action lente, résistance rapide et aisée à apparaître.

- Antifoliques : sulfones, sulfamides (sulfadoxine)
- Antifoliniques : diguanide, diaminopyrimidines (pyriméthamine)

**Les gametocytocides :**

Ils inhibent la transformation des gamétocytes du sang humain en gamètes chez le moustique : Amino-8-quinoléines (primaquine, plasmoquine).

Par ailleurs la polythérapie est recommandée [14].

### **1.2.7 Prévention**

Les mesures individuelles reposent sur la protection contre les piqûres d'insecte : moustiquaires, insecticides, vêtements protecteurs. Le traitement préventif avant un voyage dans une zone d'endémie palustre doit être débuté une semaine avant le départ et poursuivi six semaines après le retour : chloroquine, méfloquine, proguanil [13].

## **2. L'ARTEMISININE ET SES DERIVES**

L'artémisinine (qinghaosu) est le principe actif isolé d'une herbe commune appelée *artémisia annua* L. (armoïse amère ordinaire) par des scientifiques chinois. C'est une lactone sesquiterpénique porteuse d'un

pont peroxyde. Il est peu soluble dans l'huile et l'eau, mais ses dérivés peuvent être solubles dans l'eau comme la dihydroartémisinine et solubles dans l'huile comme l'artéméther et l'artéether. Les dérivés les plus solubles dans l'eau sont l'artésunate de sodium et l'acide arténilique. Ces dérivés sont plus actifs contre les schizontes sanguins que le composé initial et ce sont les antipaludiques les plus rapidement efficaces que l'on connaisse. On les utilise dans le traitement du paludisme non compliqué ou grave. Ils ne semblent pas avoir d'action contre les hypnozoïtes mais on a observé un effet gamétocytocide [20].

## 2.1 CONSIDERATIONS CHIMIQUES ET PHARMACEUTIQUES DE TROIS MOLECULES DERIVEES DE L'ARTEMISININE

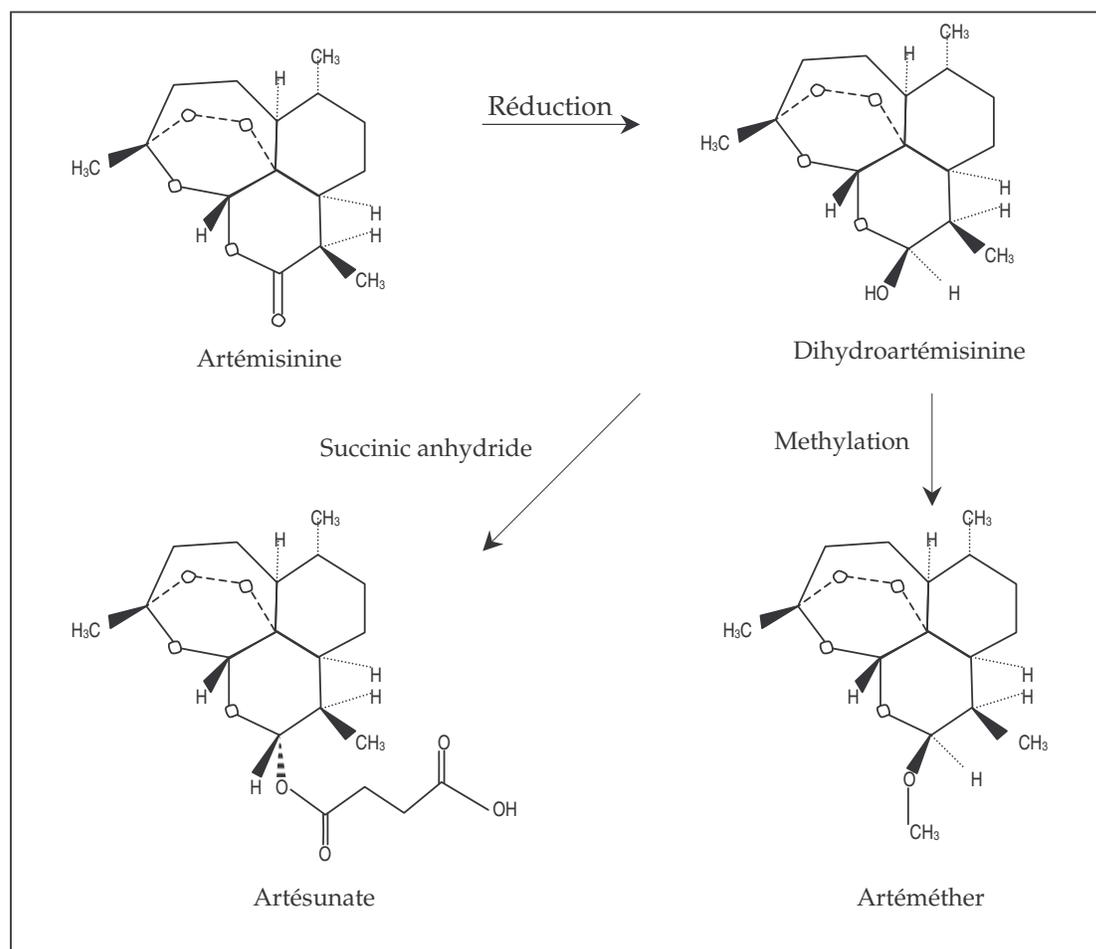


Figure 2 : Structures chimiques des artémisines

L'artémisinine proprement dite sert uniquement de précurseur aux autres dérivées. En effet elle peut être transformée (par réduction au moyen de borohydrure de sodium) en dihydroartémisinine qui sert à son tour de précurseur à l'artésunate (par addition d'anhydride succinique en milieu alcalin) et à l'artémether (par méthylation) [7]

### **2.1.1 Mécanisme d'action**

Le mécanisme d'action de l'artémisinine est un des mieux connus à l'heure actuelle. Le pont endoperoxydase paraît essentiel pour l'activité de l'artémisinine et de ses dérivés. En effet des peroxydes sont des réactifs chimiques très actifs. On les utilise pour introduire des époxydes au niveau d'une double liaison  $-C=C-$ . On peut ouvrir un époxyde par des réactions d'addition dans de l'eau, l'addition des groupes  $-OH$  sur la double liaison dans les acides gras constituant des phospholipides, entraîne la destruction de la configuration *cis*. Cette structure instable se détruit spontanément et provoque donc la scission de la chaîne. Ceci est un exemple d'une réaction aux peroxydes. Par le passé, les solutions diluées d'eau peroxydée étaient utilisées comme produits antiseptiques très efficaces. Leur utilisation est maintenant limitée au traitement de l'acné sous forme de peroxyde de benzoyle qui est plus stable.

**Formation de radicaux libres :** la perte d'un atome d'oxygène en présence de l'artémether introduira en même temps des radicaux libres. Ces derniers peuvent former des liaisons covalentes avec des structures sous cellulaires, par exemple des protéines. Cette formation de nouvelles molécules étrangères aux parasites contribue à la destruction de ces derniers [7, 15].

## Exemple : cas de l'artéméther [7]

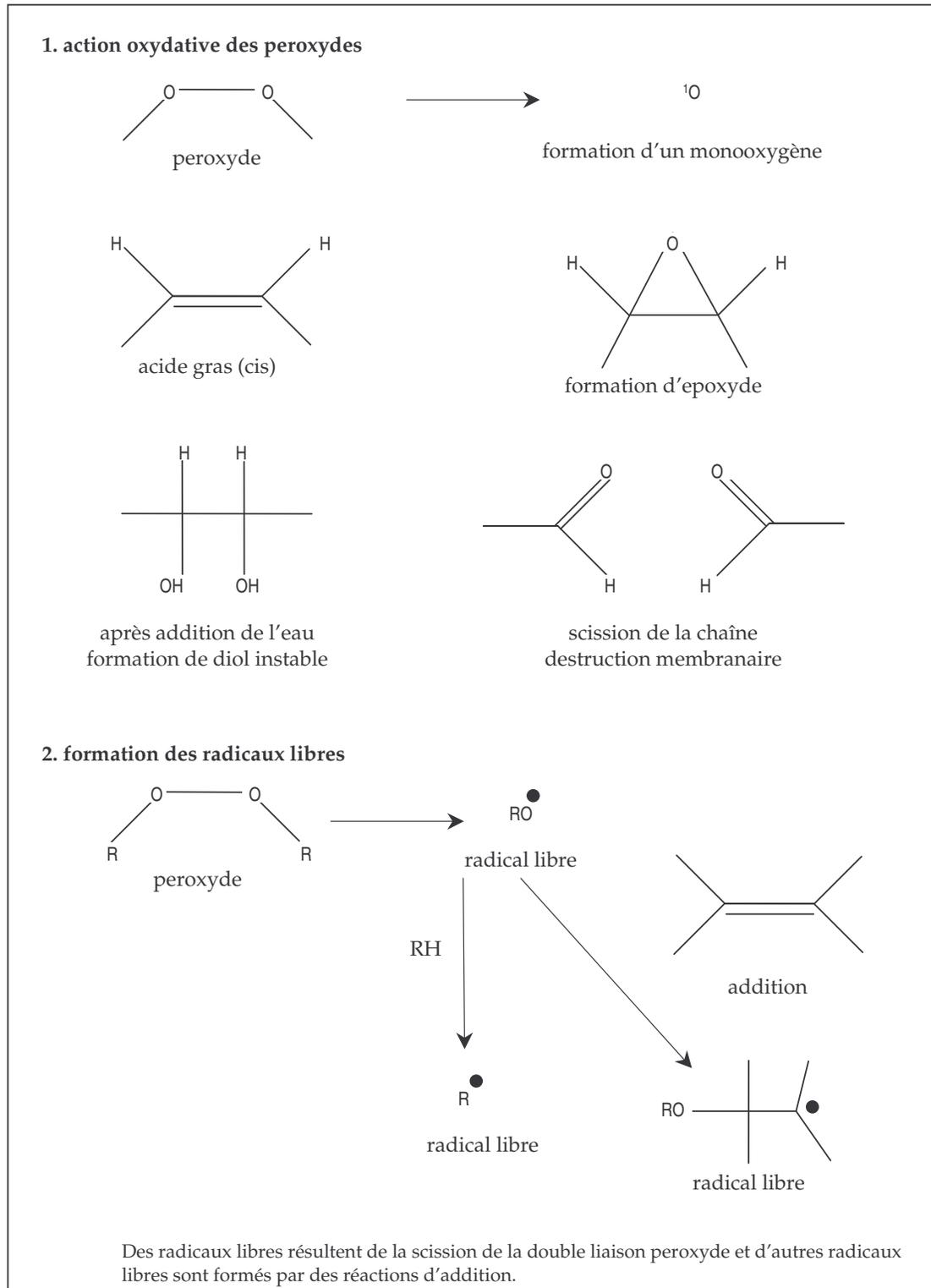
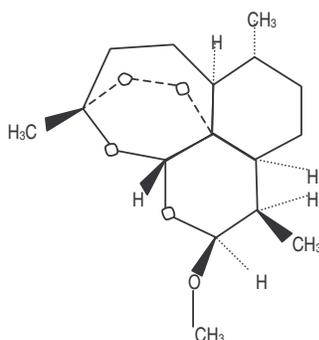


Figure 3 : la réaction des peroxydes

## 2.1.2 L'artéméther

Les formes galéniques disponibles sont les comprimés dosés 50mg ; les gélules dosées à 40mg ; les solutés injectables en ampoules pour injections intramusculaires dosés à 100mg/ml, 80mg/ml, 40mg/2ml, 20mg/ml ; la poudre pour suspensions buvables pédiatrique dosée à 300mg/100ml et les suppositoires [20].

### 2.1.2.1 Structure chimique



dihydroartémisinine méthyl éther [3R (3R, 5aS, 6S, 8aS, 9R, 10R, 12S, 12aR)]-Décahydro-10-méthoxy-3,6,9-triméthyl-3,12-époxy-12H-pyrano[4,3-J]-1,2-benzodioxépine

Artéméther

### 2.1.2.2 Efficacité

L'artéméther est un éther méthylique dérivé de la dihydroartémisinine qui est soluble dans l'huile. Comme l'artémisinine, il est efficace contre les souches de *P. falciparum* résistantes à tous les antipaludiques utilisés sur le terrain. Il n'a pas d'action hypnozoïtocide mais il réduit le portage des gamétocytes.

### *2.1.2.3 Traitement recommandé*

- **En monothérapie**, il faut une cure d'au moins 7 jours pour éviter toute recrudescence. Si la cure est inférieure à 7 jours, il est indiqué de l'associer à la méfloquine ou à un autre schizonticide sanguin efficace.
  - \* **Paludisme non compliqué** : dose de charge de 4mg/kg de poids corporel le premier jour, suivie de 2mg/kg une fois par jour pendant 6 jours.
- **Combinaison thérapeutique** : 4mg/kg une fois par jour pendant 3 jours plus de la méfloquine (15 ou 25 mg base par kg) en dose unique ou fractionnée le deuxième et/ou le troisième jour.
  - \* **Paludisme grave** : dose de charge de 3,2mg/kg par voie intramusculaire le premier jour, suivie par 1,6mg/kg tous les jours pendant au moins 3 jours ou jusqu'à ce que le malade soit en mesure de prendre son traitement par voie orale pour achever la cure de 7 jours. La dose quotidienne peut être administrée en une seule injection.

### *2.1.2.4 Prophylaxie*

Rien ne justifie pour l'instant l'utilisation de l'artéméther à titre prophylactique.

### *2.1.2.5 Utilisation pendant la grossesse*

On peut utiliser l'artéméther pour le traitement d'un paludisme non compliqué pendant les deuxièmes et troisièmes trimestres de la grossesse dans les zones où il existe une polychimiorésistance.

#### ***2.1.2.6 Effets indésirables***

Ce médicament entraîne peu d'effets secondaires. En outre, plusieurs effets secondaires constatés sont probablement davantage imputables aux symptômes de la malaria qu'au médicament même. Cependant, il convient de mentionner qu'une augmentation passagère des transaminases a été constatée ainsi qu'une baisse passagère du nombre des réticulocytes. Rien ne prouve que cette substance provoque une neurotoxicité lorsqu'elle est administrée à des doses thérapeutiques.

#### ***2.1.2.7 Contre indication***

Les données sont trop limitées pour que l'on puisse recommander l'artéméther au cours du premier trimestre de la grossesse.

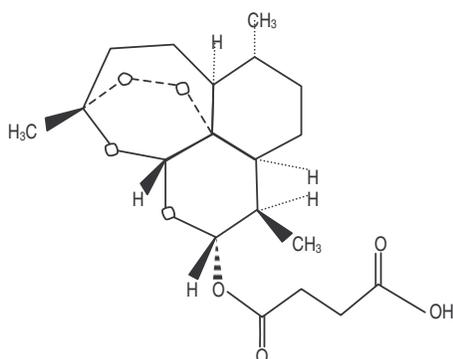
#### ***2.1.2.8 Surdosage***

On n'a pas connaissance de cas de surdosage d'artéméther.

#### **2.1.3 L'arténusate**

Les formes galéniques disponibles sont les comprimés dosés à 50mg, 60mg, 100mg et 200mg [20].

### 2.1.3.1 Structure chimique



(3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 10S, 12R, 12aR) (-Décahydro-3, 6, 9-triméthyl-3,12-époxy-12H-pyrano[4,3-J]-1,2-benzodioxépine-10-ol,hydrogène succinate

### Artésunate

#### 2.1.3.2 Efficacité

L'artésunate, un dérivé hemisuccinique hydrosoluble de la dihydroartémisinine, est le composé le plus largement utilisé de cette famille de médicaments. Il est instable en solution neutre et ne peut donc être injecté que sous la forme d'acide artésunique. Il est efficace contre les souches de *P.falciparum* qui résistent à tous les autres antipaludiques utilisés sur le terrain. Il est dénué d'activité hypnozoïtocide. Il réduit le taux de portage des gamétocytes.

#### 2.1.3.3 Traitement

Une cure de 7 jours présente un avantage thérapeutique sur une cure de 5 jours. Une cure de 3 à 5 jours, dans laquelle l'administration d'artésunate est complétée par la méfloquine, donnée simultanément ou consécutivement, donne un taux de guérison de près de 100%.

- **Paludisme non compliqué**

- **Monothérapie** : dose de charge de 4mg/kg le premier jour, suivie de 2mg/kg une fois par jour pendant 6 jours.
- **Combinaison thérapeutique** : 4mg/kg une fois par jour pendant 3 jours, plus de la méfloquine (15 à 25 mg de base par kg) en dose unique ou fractionnée le deuxième et/ou troisième jour. Les combinaisons d'artesunate (en prise orale de 4 mg/kg/jour pendant 3jour et d'une dose unique de sulfadoxine–pyriméthamine le premier jour, sont extrêmement efficaces, encore que cette efficacité soit moindre dans les zones où existe déjà une résistance modérée à la sulfadoxine-pyriméthamine.

D'autres études ont mis en évidence l'efficacité de combinaisons d'amodiaquine à 25mg/kg sur 3 jours et d'artésunate en prise quotidienne de 4mg/kg pendant 3 jours.

- **Paludisme grave** : 2,4mg/kg en injection intramusculaire, suivis de 1,2mg/kg tous les jours pendant 6jours. Si le malade est en mesure d'avaler, la prise quotidienne du médicament peut se faire par voie orale.

#### **2.1.3.4 Prophylaxie**

Pour l'instant rien ne justifie l'utilisation de l'artésunate à titre prophylactique.

### ***2.1.3.5 Utilisation pendant la grossesse***

L'usage de l'artésunate pendant la période d'organogenèse est à déconseiller.

### ***2.1.3.6 Effets indésirables***

Selon des études cliniques prospectives portant sur plus de 10.000 malades et selon les résultats de la surveillance de plus de 4.600 malades en Thaïlande après mise sur le marché, il n'y a aucune réaction indésirable grave qui soit attribuable à la prise du médicament.

### ***2.1.3.7 Contre indications***

Ne pas utiliser ce médicament au cours de la grossesse sans avis médical, en particulier pendant les trois premiers mois de la grossesse.

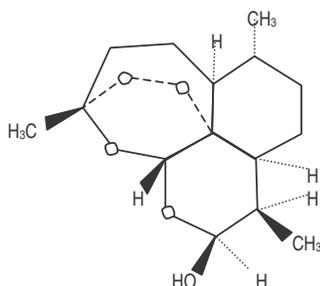
### ***2.1.3.8 Surdosage***

En cas de surdosage un traitement symptomatique doit être entrepris d'urgence en milieu spécialisé.

## **2.1.4 Dihydroartémisinine (Artemimol)**

Les formes galéniques sont : comprimés dosés à 60mg, les poudres pour suspensions buvables dosées à 160 mg/80 ml.

### 2.1.4.1 Structure chimique



3, 12-epoxy-12H-pyrano(4, 3-J)-1, 2-benzodioxepin-10-ol, décahydro-3, 6, 9-triméthyl-(3R-(3-α, 5a-β, 6-β, 8a-β, 9-α, 10-α, 12-β, 12aR\*))

### Dihydroartémisinine

#### 2.1.4.2 Efficacité

Le dihydroartemisinin est le métabolite actif de l'artémisinine et de ses dérivés. Ces dérivés sont plus actifs en tant que schizonticides sanguins que la molécule initiale.

La dihydroartémisinine est l'antipaludique le plus actif de ce groupe de composés, mais c'est également le moins stable. Elle est inactive vis-à-vis des hypnozoïtes. Mais elle réduit le taux des gamétocytes.

#### 2.1.4.3 Traitement recommandé

Dose de charge fractionnée de 4 mg/kg le premier jour, suivie de 2mg/kg tous les jours pendant 6 jours.

#### *2.1.4.4 Chimio prophylaxie*

Rien ne justifie pour l'instant l'utilisation de la dihydroartémisinine à titre prophylactique.

#### *2.1.4.5 Utilisation pendant la grossesse*

En raison du manque de données, il n'est pas recommandé d'administrer ce médicament au cours du premier trimestre de la grossesse.

#### *2.1.4.6 Effets indésirables*

On n'a pas noté d'effets indésirables chez des sujets recevant des doses thérapeutiques normales de dihydroartémisinine.

#### *2.1.4.7 Contre indications*

Ne pas utiliser ce médicament au cours de la grossesse sans avis médical, en particulier pendant les trois premiers mois de la grossesse.

#### *2.1.4.8 Surdosage*

En cas de surdosage un traitement symptomatique doit être entrepris d'urgence en milieu spécialisé.

### **3. DONNEES ESSENTIELLES SUR LE MEDICAMENT ET LE CONTROLE DE QUALITE**

#### **3.1 MEDICAMENT**

##### **3.1.1 Définition**

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 fonctions organiques [31].

### **3.1.2 Les éléments constitutifs du médicament**

Le médicament est constitué de trois éléments principaux :

#### ***3.1.2.1 Principe actif***

C'est une substance susceptible de prévenir ou de faire cesser un trouble déterminé de l'organisme. En d'autres termes l'élément possédant les propriétés curatives et préventives du médicament.

#### ***3.1.2.2 Excipient ou adjuvant***

C'est une substance ou mélange de substances inactives par elles-mêmes sur la maladie qui utilisé dans la formulation, facilite la préparation et l'emploi du médicament. L'excipient en outre peut jouer un rôle important dans la libération du principe actif à partir du médicament et par là modifier son activité thérapeutique [22].

#### ***3.1.2.3 Conditionnement ou emballage : il existe deux types***

- **Le conditionnement primaire** : c'est l'élément indispensable du médicament car il joue un rôle de protection c'est-à-dire isole et conserve le médicament dans le temps. Il peut avoir un rôle fonctionnel en facilitant l'emploi du médicament.
- **Le conditionnement secondaire** : il permet la manipulation et le transport du médicament (carton), ainsi qu'un rôle d'identification et d'information pour le malade [22].

### **3.1.3 Lot et numéro de lot**

#### **3.1.3.1 Lot**

Quantité d'un médicament qui est fabriquée au cours d'un cycle donné de fabrication. La qualité essentielle d'un lot de fabrication est son homogénéité.

#### **3.1.3.2 Numéro de lot**

C'est la désignation (imprimée sur l'étiquette d'un médicament sous forme de chiffres et/ou de lettres) qui identifie le lot et permet de retrouver et de vérifier toute la série, d'opérations, y compris celles de fabrication et de contrôle, qui ont abouti à sa production [29].

### **3.1.4 Médicaments essentiels**

Ces médicaments doivent satisfaire aux besoins de la majorité de la population en matière de santé. Ils doivent être efficaces, de qualité prouvée, être facilement utilisables, être disponibles à tout moment, avoir le moins d'effets indésirables possible, être accessibles financièrement. Ils sont mentionnés sur la liste nationale des médicaments essentiels en vigueur ou en son absence celle de l'OMS [32].

### **3.1.5 Génériques et contrefaçons**

- **Génériques** : Le médicament générique est une copie légale d'un médicament original dont le brevet est arrivé à expiration. Il est commercialisé sous sa dénomination commune internationale (D. C. I) ou sous un nouveau nom commercial.

- **Contrefaçon** : C'est une copie frauduleuse d'une marque et peut en outre constituer une double faute, non seulement sur la marque mais aussi sur le contenu. Pour tromper le consommateur, le contrefacteur utilise une marque en essayant de reproduire à l'identique l'aspect de l'emballage, le graphisme, le sigle. Le contenu peut être par ailleurs frauduleux pour maximiser le profit [33].

### **3.1.6 Dénomination commune internationale (D. C. I)**

Selon OMS, c'est le nom reconnu à l'échelle mondiale pour désigner chaque substance pharmaceutique en substitution à son nom chimique rarement simple [5].

### **3.1.7 Spécialité ou nom de marque**

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

### **3.1.8 Formes galéniques**

#### **3.1.8.1 Comprimés**

Ce sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou de plusieurs substances actives, ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Les comprimés sont destinés à la voie orale ou vaginale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active [25, 27].

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

- les comprimés non enrobés ;
- les comprimés enrobés ;
- les comprimés effervescents ;
- les comprimés solubles ;
- les comprimés dispersibles ;
- les comprimés orodispersibles ;
- les comprimés gastro-résistants ;
- les comprimés à libération modifiée ;
- les comprimés à utiliser dans la cavité buccale.

### ***3.1.8.2 Gélules***

Les capsules à enveloppe dure ou gélules comportent une enveloppe constituée de deux parties cylindriques préfabriquées ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique. Les deux parties s'emboîtent l'une dans l'autre. Le contenu de ces capsules est généralement sous forme solide (poudres ou granules) ; dans certains cas, il peut se présenter sous la forme de poudre encapsulée ou de microgranules [28].

### ***3.1.8.3 Préparations injectables***

Ce sont des solutions ou des dispersions (émulsions ou suspensions) stériles et apyrogènes d'un ou plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié [28].

#### ***3.1.8.4 Suspensions buvables***

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

### **3.2 CONTROLE DE QUALITE**

Ensemble des mesures visant à assurer la production de lots uniformes de médicaments conformes aux spécifications prescrites d'identité, de pureté et autres critères [18].

#### **3.2.1 Assurance de la qualité**

L'assurance de qualité dans une industrie pharmaceutique se situe en aval, en amont et à tous les stades de la production depuis le contrôle des matières premières (principes actifs et excipients), la mise en application des Bonne Pratiques de Fabrication dans toutes les opérations jusqu'au contrôle du produit fini au laboratoire, sans oublier l'attention portée aux emballages [32].

#### **3.2.2 Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (B.P.F)**

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

- contamination croisée (en particulier par des contaminants inattendus) ;

- confusions dues à des erreurs d'étiquetage des récipients [23].

### **3.2.3 Système OMS de certification**

Ce système est destiné à permettre aux pays importateurs d'obtenir des autorités compétentes des pays exportateurs une confirmation officielle du fait que les produits pharmaceutiques importés avaient bien obtenu l'autorisation de mise sur le marché des pays d'origine. Ces autorités doivent aussi confirmer que les fabricants sont soumis à des contrôles réguliers et les conditions de fabrication sont conformes aux B.P.F recommandées par l'OMS [12, 27].

### **3.2.4 Autorisation de mise sur le marché**

L'AMM donne des renseignements permettant de contrôler la qualité, l'efficacité et l'innocuité d'un produit. Elle informe sur : la composition et la formulation détaillée du produit, l'identification de ses principes actifs, l'interchangeabilité chimique, le conditionnement, la durée de conservation et l'étiquetage [3].

### **3.2.5 Normes de qualité**

Les spécifications comportent un ensemble de normes judicieusement choisies et assorties de méthodes d'analyse, pouvant être utilisées pour évaluer l'intégrité des médicaments ou formes pharmaceutiques et des matières premières. Pour s'assurer de l'uniformité de tous les lots d'un médicament présenté sous une ou plusieurs formes, il est nécessaire d'établir une norme appropriée pour l'identité, la pureté, la teneur, le comportement et d'autres caractéristiques. C'est le strict respect de ces normes qui permettent d'obtenir la qualité souhaitée [16].

### **3.2.5 Objectif de contrôle de qualité**

L'objectif principal de contrôle de qualité est d'étudier les normes pour les propriétés du produit, d'évaluer les résultats et de rejeter les produits qui n'atteignent pas les normes.

## **4. METHODES D'ANALYSE**

### **4.1 EXAMEN VISUEL**

- **Mode opératoire**

Retirez au moins 20 comprimés ou 20 capsules 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 quantité excessive de poudres ou de fragments de comprimés au fond du récipient (provenant de comprimés érodés, écrasés ou brisés);
- fissures, décallotages ou laminage de la surface ou de l'enrobage, gonflement, marbrures, coloration anormale, adhérence entre les comprimés.
- présence de cristaux sur les parois.

On peut aussi constater des prises en masse des poudres pour suspensions orales [29].

### **4.2 ETIQUETAGE**

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

- **Mode opératoire**

Vérifier que les indications suivantes figurent sur l'étiquette du récipient:

- nom du produit;
- nom du ou des principes actifs; chaque fois que possible, on adoptera la D.C.I;
- quantité du ou des principes actifs présents dans chaque comprimé, chaque capsule ou chaque conditionnement de poudre et le nombre de comprimés ou capsules dans le récipient;
- numéro de lot attribué par le fabricant ;
- date de fabrication si possible ;
- date de péremption ;
- éventuellement, conditions particulières de conservation ou précautions à prendre lors de la manipulation ;
- mode d'utilisation, avertissements et précautions d'emploi, le cas échéant ;
- nom et adresse du fabricant ou de la personne responsable de la mise sur le marché [23].

## **4.3 ESSAIS**

### **4.3.1 Uniformité de masse**

- **Mode opératoire**

- Cas des comprimés : Peser individuellement 20 unités ou pour les préparations unidoses présentées en récipients individuels, le contenu de 20 unités prélevées au hasard et déterminer la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le

tableau 1, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

**Tableau 1 : Uniformité de masse pour comprimés**

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

Dans le cas des capsules, on opère comme suit :

Peser une capsule pleine. Sans perdre de fragments de l'enveloppe, ouvrir la capsule et la vider aussi complètement que possible. Peser l'enveloppe et calculer la masse du contenu par différence. Répéter l'opération sur 19 autres capsules [23].

**NB** : Cet essai est très important, car il détermine la prise d'essais. Une mesure imprécise influencerait les résultats obtenus.

**Tableau 2 : Uniformité de masse pour capsule et poudre**

Forme pharmaceutique	Masse nette du contenu des capsules	Ecart limite en pourcentage	Nombre de comprimés
Capsules, granulés non enrobés et poudre (en unité de prise)	Moins de 300mg	$\pm 10,0$	Minimum 18
		$\pm 20,0$	Maximum 2
	Plus de 300mg	$\pm 7,5$	Minimum 18
		$\pm 15,0$	Maximum 2

#### 4.3.2 Volume moyen

- **Mode opératoire**

C'est un essai qui concerne les formes liquides (sirops, lotions, les injectables et les suspensions).

On prend une éprouvette graduée et on transfère le contenu d'au moins deux flacons puis on lit le volume correspondant sur le cylindre. Faire la moyenne qui ne doit pas dépasser 5% du volume indiqué sur l'étiquette [22].

#### 4.3.3 Test de désagrégation

Cet essai est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des comprimés et des capsules à se désagréger en milieu liquide, dans le temps prescrit. En utilisant l'appareil dans les conditions expérimentales décrites ci-dessous, la désagrégation est considérée comme atteinte lorsque :

- il n'y a plus de résidu sur la grille, ou

- s'il subsiste un résidu, ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné, ou
- sur la grille, il ne subsiste que des fragments d'enrobage (comprimés) ou des fragments d'enveloppe qui peuvent éventuellement adhérer à la face inférieure du disque (capsules) [26].

Cet essai ne concerne pas les comprimés à croquer et les comprimés vétérinaires. Le temps de désagrégation doit être comme l'indique le tableau ci-dessous.

**Tableau 3 : temps maximal de désagrégation.**

Formes pharmaceutiques	Temps en minute
Comprimés enrobés	≤ 60
Comprimés non enrobés	≤ 15
Comprimés pelliculés	≤ 30
Gélules	≤ 30

#### **4.4 IDENTIFICATION**

Les épreuves utilisées servent à vérifier l'identité de la substance décrite dans la monographie; il appartient à l'analyste de juger des épreuves requises, compte tenu de l'appareillage disponible.

Il est généralement admis que l'examen du spectre infrarouge constitue la meilleure méthode d'identification [28].

##### **4.4.1 Tests colorés**

Les tests colorimétriques font appel à des réactions engendrées par une fonction chimique ou un ensemble de fonctions [12].

Il s'agit d'ajouter dans un tube à essai, à une quantité déterminée de la substance à analyser, une quantité déterminée de réactif approprié et il se produit instantanément au bout d'un certain temps, une coloration.

#### **4.4.1.1 Artéméther comprimé ou capsule**

- **Mode opératoire**

A. A une quantité de poudre équivalent à 0,08g d'artéméther ajouter 40 ml d'alcool absolu R, agiter et filtrer. Evaporer la moitié du filtrat jusqu'à environ 1 ml, ajouter 0,10 g d'iodure de potassium et chauffer ; on obtient une coloration jaune.

B. Evaporer l'autre moitié du filtrat du test « A » à un volume d'environ 5 ml. Mettre quelques gouttes dans un récipient en porcelaine blanche ; ajouter une goutte de vanille/acide sulfurique TS1 ; on obtient une coloration rose [30].

#### **4.4.1.2 Artéméther injectable**

- **Mode opératoire**

A un volume d'artéméther injectable équivalent à environ 30 mg, ajouter 6 ml d'alcool absolu R. Mettre quelques gouttes du mélange dans un récipient en porcelaine blanche et ajouter une goutte de vanille/acide sulfurique TS1 ; une coloration rose se produit.

#### **4.4.1.3 Artésunate comprimé [30]**

- **Mode opératoire**

A. A une quantité de poudre équivalent à 0,1 g d'artésunate, ajouter 40 ml d'alcool absolu R, agiter et filtrer ; ajouter 0,5 ml de chlorure

d'hydroxylamine à la moitié du filtrat et 0,25 ml de soude (~80 g/l). Chauffer le mélange dans un bain-marie bouillant. Laisser refroidir, ajouter 2 gouttes d'acide chlorhydrique (~70 g/l) et 2 gouttes de chlorure ferrique (~50 g/l) ; on obtient une coloration violette claire.

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

#### *4.4.1.4 Dihydroartémisinine comprimé*

- **Mode opératoire**

A une quantité de poudre équivalent à 10 mg de dihydroartémisinine, ajouter 20 ml d'alcool absolu R, agiter puis filtrer. Evaporer le filtrat jusqu'à dessiccation. A la moitié du résidu, ajouter 0,5 ml d'alcool absolu R, 1,0 ml d'iodure de potassium (~80 g/l), 2,5 ml d'acide sulfurique (~100g/l) et 4 gouttes de solution d'amidon ; une coloration violette se produit immédiatement.

B. Dissoudre le reste du résidu du test « A » dans 0,5 ml d'alcool absolu R ; ajouter environ 0,5 ml de chlorure d'hydroxylamine et 0,25 ml de soude (~80 g/l). Chauffer le mélange au bain-marie jusqu'à ébullition, laisser refroidir, ajouter 2 gouttes d'acide chlorhydrique (~70 g/l) et 2 gouttes de chlorure de fer (50 g/l) ; on obtient une coloration violette foncée [30].

N.B : L'une ou l'autre des méthodes « A » et « B » peut être appliquée.

#### **4.4.2 Identification dans le domaine ultraviolet (UV-visible)**

Utiliser le rapport des densités optiques correspondant à deux maxima d'absorption au cas où on ne dispose pas de substance de référence [21]. Au cas où on dispose d'une substance de référence, il faut la préparer dans les mêmes conditions que la substance à examiner.

##### **4.4.2.1 Artéméther**

L'identification est réalisée sur spectrophotométrie UV en milieu chlorhydrate d'alcool absolu (1 mol/l) à  $\lambda_{\max} = 254 \pm 1$  nm

##### **4.4.2.2 Dihydroartémisinine**

L'identification se fait sur spectrophotométrie UV en milieu basique (NaOH 0,05N), à  $\lambda_{\max} = 292 \pm 1$  nm.

#### **4.5 DOSAGE**

##### **4.5.1 Dosage par spectrophotométrie dans l'UV-visible**

La spectrophotométrie d'absorption est la mesure de l'absorption par une substance, d'un rayonnement électromagnétique situé dans une bande de longueur d'onde définie et étroite, c'est-à-dire d'un rayonnement monochromatique [27]. Le domaine de longueur d'onde utilisable pour ces mesures s'étend des courtes longueurs d'ondes de l'ultraviolet jusqu'à la région visible du spectre. Par commodité de langage, on considère que ce domaine est formé de deux régions, l'ultraviolet (190-380 nm) et le visible (380-780 nm).

Les dosages spectrophotométrie comportent en général une comparaison entre la densité optique d'une solution de la substance examinée,

préparée selon les spécifications de la monographie et la densité optique d'une substance de référence [22].

L'absorbance (A) ou densité optique (DO) d'une solution est le logarithme décimal de l'inverse de la transmittance (T) pour le rayonnement monochromatique. Elle s'exprime par l'équation :

$$A = \log_{10} (1/T) = \log_{10} (I_0 / I) \quad T = I / I_0$$

$I_0$  = intensité du rayonnement monochromatique incident ;

$I$  = intensité du rayonnement monochromatique transmis.

En l'absence d'autres facteurs physico-chimiques, l'absorbance mesurée (A) est proportionnelle à l'épaisseur (l) de la couche traversée et à la concentration (C) de la substance dissoute, en accord avec la loi de BEER LAMBERT :

$$DO = A = \epsilon l C$$

$\epsilon$  = coefficient d'extinction molaire.

A = absorbance spécifique d'une substance dissoute, se rapporte à l'absorbance d'une solution à 10 g/l sous une épaisseur de 1 cm à une longueur d'onde déterminée [24].

### Calcul de la teneur en principe actif : T

- Cas où le standard a été utilisé [22].

$$T = \frac{P_s \times D_{oe} \times D_e}{D_s \times D_{os} \times P_e} \times PM$$

T = teneur en principe actif ;

$P_s$  = prise d'essai du standard en mg ;

$D_{oe}$  = densité optique moyenne de l'essai ;

$D_{os}$  = densité optique du standard ;

De = dilution de l'essai ;

Pe = prise d'essai en mg ;

PM = poids moyen en mg de comprimé.

- Cas où nous nous sommes référés au Clarke's [2].

$$T = \frac{1000 \times A_e \times F_d}{100 \times A \times P_e} \times PM$$

Ae : absorbance moyenne de l'essai ;

Pe : prise d'essai (mg) ;

Fd : facteur de dilution ;

A=E : absorbance au maximum d'absorption.

#### 4.5.1.1 Artéméther

- comprimé [30]

- Normes

La teneur d'artéméther doit être au minimum égale à 90,0 % sans pour autant dépasser 110,0 % de la quantité marquée C<sub>16</sub> H<sub>26</sub> O<sub>5</sub>.

- Mode opératoire

Faire une prise d'essai correspondant à 13 mg d'artéméther que l'on mettra dans une fiole jaugée de 100 ml ; ajouter de l'alcool absolu R pour dissoudre, puis compléter au volume. Agiter pendant 15 minutes à l'agitateur magnétique ; filtrer en abandonnant les premières ml du filtrat ; prélever exactement 5 ml du filtrat et transférer les dans une fiole jaugée de 50 ml ; puis compléter au volume avec une solution de chlorhydrate d'alcool absolu (1 mol/l). Agiter et chauffer au bain-marie à une température de 55°C pendant 5 heures ; laisser refroidir à la

température ambiante au dehors. Opérer l'analyse spectrophotométrie en utilisant la solution de chlorhydrate d'alcool absolu (1 mol/l) comme blanc.

Déterminer l'absorbance à la longueur d'onde de  $254 \pm 1$  nm et calculer la teneur en  $C_{16}H_{26}O_5$  ; prendre  $E^{1\%}_{1cm} = 379$ .

- **Injectable [6]**

• Mode opératoire

A une quantité équivalente à 0,08 g d'artéméther injectable, ajouter de l'alcool absolu R dans une fiole jaugée de 100 ml ; agiter puis compléter au volume avec le même solvant, agiter de nouveau, ensuite prélever exactement 5 ml de la solution que l'on dépose dans une autre fiole jaugée de 100 ml à laquelle on ajoute du chlorhydrate d'alcool absolu (1 mol/l). Agiter pour homogénéiser le contenu puis fermer bien la fiole. Chauffer au bain-marie à 55°C pendant 5 heures ; laisser refroidir à la température ambiante au dehors.

Déterminer l'absorbance sur un spectrophotomètre UV à la longueur d'onde de  $254 \pm 1$  nm en utilisant comme blanc le chlorhydrate d'alcool absolu (1 mol/l). Calculer la teneur en  $C_{16}H_{26}O_5$  en prenant  $E^{1\%}_{1cm} = 379$ .

#### *4.5.1.2 Dihydroartémisinine*

- Norme

La teneur de dihydroartémisinine doit être au minimum égale à 90,0% et au maximum 110,0 % de la quantité marquée  $C_{15} H_{24} O_5$ .

- Mode opératoire

Transférer une quantité exacte de poudre équivalente à 0,05g de dihydroartémisinine dans une fiole jaugée de 100 ml et diluer au volume avec l'alcool absolu ; agiter puis filtrer. Diluer 10 ml du filtrat dans 100 ml du même solvant ; transférer exactement 10 ml dans une fiole jaugée de 50 ml, diluer au volume avec l'hydroxyde de sodium (0,05 mol/l), mélanger et chauffer à 50°C dans un bain-marie pendant 30 minutes ; laisser refroidir à la température ambiante.

Déterminer l'absorbance à la longueur d'onde de  $292 \pm 1$  nm et comparer à celle de la substance référence [30].

NB : La substance de référence doit être préparée dans les mêmes conditions que la substance à analyser.

#### **4.5.2 Dosage chimique**

C'est la détermination de la quantité d'une substance « A » présente dans une solution à l'aide d'une solution titrante « B ». Le changement de coloration ou le virage de l'indicateur coloré indique la fin de la réaction.

### **Artésunate comprimés [30]**

- Norme

Le comprimé d'artésunate contient au minimum 90,0 % et au maximum 110,0 % de la quantité marquée  $C_{19} H_{28} O_8$ .

- Mode opératoire

A une quantité de poudre équivalente à 0,5 g d'artésunate , ajouter 50 ml d'éthanol neutralisé, agiter assez longtemps (15 minutes environ), filtrer en abandonnant les premiers ml du filtrat. Doser 25 ml du filtrat avec l'hydroxyde de sodium (0,05 mol/l). Utiliser 2 gouttes de phénolphthaléine comme indicateur.

Chaque ml de soude est équivalent à 19,22 mg de  $C_{19} H_{28} O_8$ .

# TRAVAIL PERSONNEL

# **1. METHODOLOGIE**

## **1.1 TYPE ET LIEU D'ETUDE**

C'est une étude prospective réalisée au LNS à Bamako au Mali sur une période allant d'octobre 2003 à novembre 2004.

## **1.2 ECHANTILLONNAGE**

Notre étude a porté sur 101 échantillons.

La liste de médicaments à prélever a été établie à partir des données sur la consommation et sur la distribution. Les médicaments retenus sont ceux dont la consommation est la plus importante en nombre d'unités distribuées. Ils sont en général disponibles sous forme de spécialité.

Les prélèvements ont été faits dans différentes pharmacies de Bamako, de Kayes, Mopti et Sikasso, à la Direction de la pharmacie et du médicament, chez les grossistes de Bamako en fonction du programme d'activité du L.N.S ; ainsi que dans certains domiciles de Bamako. Dans ces derniers cas ces médicaments étaient offerts par des délégués médicaux dans le cadre du marketing. Pour chaque prélèvement, une fiche détaillée était remplie comportant la ville de prélèvement, le site de prélèvement, la désignation du produit, son origine de fabrication, son numéro de lot, sa date de fabrication et de péremption.

- Critères d'inclusion

Les médicaments à base de l'artéméther, d'artésunate et de dihydroartémisinine ont été inclus dans notre étude.

- Critères d'exclusion

N'ont pas été inclus dans la liste les antipaludiques autres que les dérivés de l'artémisinine et les formes suppositoires.

### **1.3 TRAITEMENT DES DONNEES**

Nos données ont été traitées avec les logiciels Microsoft Word et Excel.

### **1.4 TECHNIQUES D'ANALYSE**

Les techniques d'analyse employées sont celles reconnues par les monographies internes et la pharmacopée internationale, 3<sup>ème</sup> édition, volume 5.

Les différentes techniques utilisées ont concerné :

#### **1.4.1 L'étiquetage**

Sur le conditionnement, on s'assure que l'étiquette répond aux normes de Bonnes Pratiques de fabrication.

#### **1.4.2 Les caractères visuels**

A partir d'un examen visuel, l'aspect et la couleur ont été déterminés.

#### **1.4.3 L'identification**

Pour identifier nos molécules nous avons utilisé :

- La spectrophotométrie UV/visible. Ce spectrophotomètre à un faisceau est muni d'autres dispositifs qui permettent de visualiser et d'enregistrer la courbe obtenue en fonction de l'absorbance et de la longueur d'onde.
- Les réactions colorées.

#### **1.4.4 Les essais**

Nous avons recherché :

- Le Poids moyen et l'écart type : ils ont été réalisés à partir de la balance SCALTEC, SPB 31, Max 210 g
- Le temps de désagrégation : le PHRAMA-TEST PTZ-E a été utilisé pour désagréger nos molécules.

#### **1.4.5 Le dosage**

La spectrophotométrie UV et la titrimétrie ont permis de doser nos molécules.

### **1.5 REACTIFS**

Les différents réactifs utilisés pendant notre étude sont les suivantes :

- Alcool R
- Soude 0,05 N
- Chlorhydrate d'alcool absolu (1 mol/l)
- Vanille/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> TS<sub>1</sub> et TS<sub>2</sub>
- Iodure de potassium
- Amidon
- Phénol phtaléine

### **1.6 NORMES DE CONFORMITE**

Les échantillons sont considérés conformes lorsque toutes les déterminations du protocole analytique sont conformes aux normes données dans les pharmacopées et le dossier technique AMM [6,30].

N.B : La nature des excipients est très souvent inconnue.

-

## **2. RESULTATS**

Les éléments suivants ont été étudiés pour l'ensemble des échantillons, il s'agit du nombre d'échantillons reçus et leur répartition :

- Par principe actif ou désignation ;
- Suivant le pays d'origine de fabricant ;
- Suivant le lieu de prélèvement ;
- Suivant la forme galénique ;
- Suivant le circuit de distribution ;
- Suivant le secteur de prélèvement ;
- Suivant le type de non-conformité.

## 2.1. REPARTITION SUIVANT LA DESIGNATION

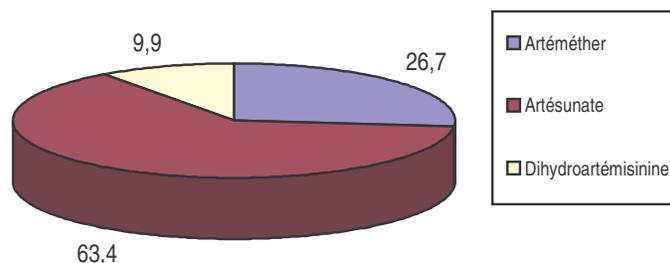
Nous avons analysé au total 3 principes actifs et adopté leur dénomination commune internationale pour faciliter leur classement, sinon tous les échantillons étaient présentés sous forme de spécialité.

Le tableau et le graphique ci-dessous donne la répartition suivante :

**Tableau 4** : Répartition des échantillons suivant la désignation

DESIGNATION	NOMBRE D'ECHANTILLON	POURCENTAGE
Artéméther	27	26,7
Artésunate	64	63,4
Dihydroartémisinine	10	9,9
<b>TOTAL</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

Les échantillons d'artésunate sont les plus représentés avec 64 échantillons analysés sur 101 soit 63,4%.



**Graphique 1** : Pourcentage des échantillons suivant la désignation

## 2.2 REPARTITION SUIVANT LA FORME GALENIQUE

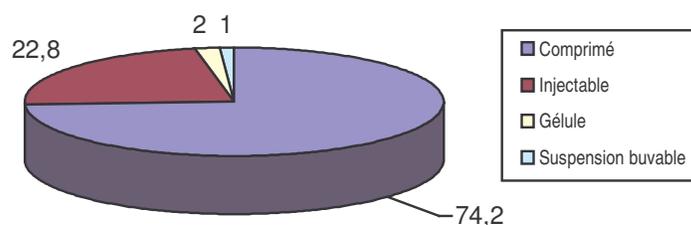
Les différents échantillons analysés ont été classés sous 4 formes.

Le tableau et le graphique ci-dessous donnent la répartition suivante.

**Tableau 5** : Répartition suivant la forme galénique

FORME GALENIQUE	NOMBRE D'ECHANTILLONS	POURCENTAGE
Comprimé	75	74,2
Injectable	23	22,8
Gélule	2	2
Suspension buvable	1	1
<b>TOTAL</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

La forme comprimée est la plus nombreuse avec 75 sur 101 soit 74,2%.



**Graphique 2 :** Pourcentage des échantillons suivant la forme galénique

### 2.3 REPARTITION SUIVANT LE PAYS D'ORIGINE

Au total 9 pays ont concerné notre étude.

Le Tableau ci-dessous donne la répartition suivante.

**Tableau 6 :** Répartition des échantillons suivant le pays d'origine.

PAYS D'ORIGINE	NOMBRE D'ECHANTILLONS	POURCENTAGE
Allemagne	14	13,9
Autriche	2	2
Belgique	25	24,8
Chine	20	19,8
Grèce	4	3,9
Guyane	3	3
Inde	13	11,9
Maroc	10	9,9
Suisse	10	9,9
<b>TOTAL</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

La majorité des échantillons vient de la Belgique avec 25 échantillons sur 101 soit 24,8%.

## 2.4 REPARTITION DES ECHANTILLONS SUIVANT LE CONTINENT

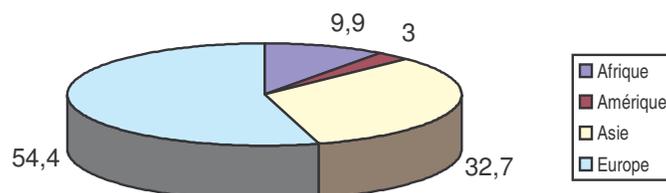
L'Afrique, l'Amérique, l'Asie et l'Europe sont les continents qui ont concerné notre étude.

Le tableau et le graphique ci-dessous donnent les répartitions suivantes :

**Tableau 7** : Répartition des échantillons suivant le continent.

CONTINENT	NOMBRE D'ECHANTILLONS	POURCENTAGE
Afrique	10	9,9
Amérique	3	3
Asie	33	32,7
Europe	55	54,4
<b>TOTAL</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

L'Europe est le continent le plus représenté avec 54,4%.



**Graphique 3** : Pourcentage suivant le continent

## 2.5 REPARTITION DES ECHANTILLONS SUIVANT LA REGION DE PRELEVEMENT

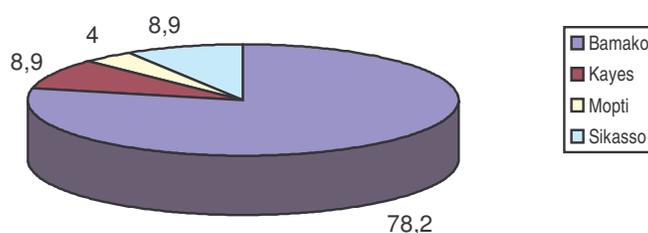
Le district de Bamako et trois régions (Kayes, Mopti et Sikasso) ont été les principaux sites concernés.

Le tableau suivant et le graphique ci-dessous nous donnent la répartition suivante :

**Tableau 8** : Répartition des échantillons suivant la région de prélèvement.

REGION DE PRELEVEMENT	NOMBRE D'ECHANTILLONS	POURCENTAGE
Bamako	79	78,2
Kayes	9	8,9
Mopti	4	4
Sikasso	9	8,9
<b>TOTAL</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

La majorité des échantillons provient de Bamako avec 79 échantillons sur 101 soit 78,2%.



**Graphique 4** : Pourcentage des échantillons suivant la région de prélèvement.

## 2.6 REPARTITION DES ECHANTILLONS SUIVANT LE CIRCUIT DE PRELEVEMENT

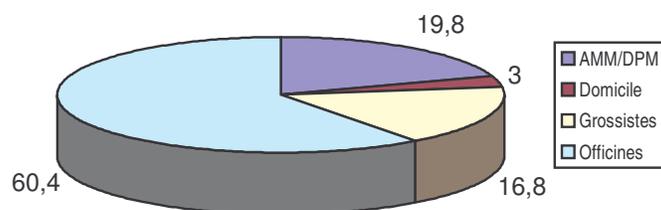
4 circuits ont concerné notre étude, il s'agit de la DPM, les domiciles, les grossistes et les officines.

Le tableau et le graphique ci-dessous donnent la répartition suivante :

**Tableau 9** : Répartition des échantillons suivant le circuit de prélèvement

CIRCUIT DE PRELEVEMENT	NOMBRE D'ECHANTILLONS	POURCENTAGE
DPM	20	19,8
Domiciles	3	3
Grossistes	17	16,8
Officines	61	60,4
TOTAL	101	100

La majorité des échantillons provient des officines avec 60,4% d'échantillons.



**Graphique 5** : Pourcentage des échantillons suivant le circuit de prélèvement

## 2.7 REPARTITION DES ECHANTILLONS SUIVANT LE SECTEUR DE PRELEVEMENT

Nous avons réparti les échantillons en 2 secteurs.

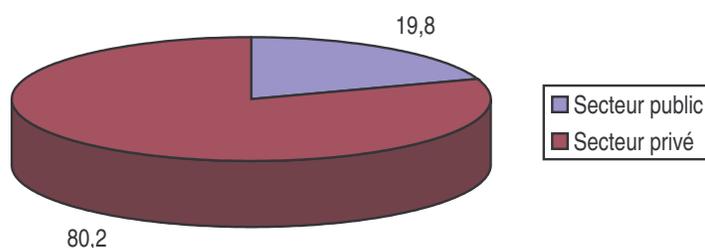
- Secteur public : AMM/DPM
- Secteur privé : 44 officines, 2 grossistes et 3 domiciles

Le tableau et le graphique ci dessous donnent la répartition suivante

**Tableau 10** : Répartition des échantillons selon le secteur de prélèvement

SECTEUR DE PRELEVEMENT	NOMBRE D'ECHANTILLONS	POURCENTAGE
Secteur public	20	19,8
Secteur privé	81	80,2
<b>TOTAL</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

La plupart des échantillons provient du secteur privé avec 81 échantillons sur 101 soit 80,2%.



**Graphique 6** : Pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement

N.B : Les échantillons prélevés à domicile ont été offerts par les délégués médicaux.

## 2.8 REPARTITION DES ECHANTILLONS SUIVANT LA CONFORMITE

Des 101 échantillons analysés :

- 95 étaient conformes soit 94,10%
- 6 étaient non conformes soit 5,90%

Ces résultats ont été répartis afin de faciliter leur exploitation.

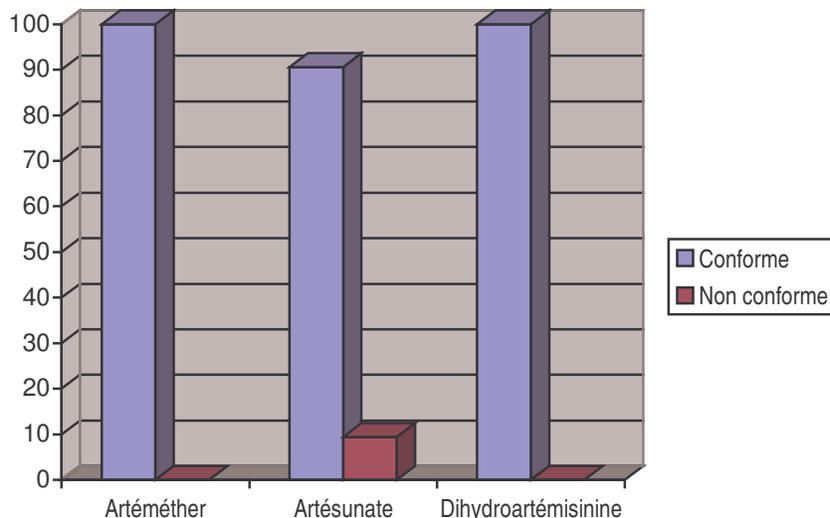
### 2.2.1.1 Conformité des échantillons suivant le principe actif

Les résultats sont donnés par les tableaux et les graphiques ci dessous.

**Tableau 11** : Conformité selon le principe actif

Principe actif	CONFORME		NON CONFORME		TOTAL	
	NOMBRE	%	NOMBRE	%	NOMBRE	%
Artéméther	27	100	0	0	27	26,7
Artésunate	58	90,6	6	9,4	64	63,4
Dihydroartémisinine	10	100	0	0	10	9,9
<b>TOTAL</b>	<b>95</b>	<b>94,1</b>	<b>6</b>	<b>5,9</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

L'artésunate avec 64 échantillons soit 63,4 du total analysé, ont été les plus représenté et les seuls à présenter des échantillons non-conformes avec un taux de 6 échantillons soit 9,4%.



**Graphique 7** : Pourcentage de non-conformité selon le principe actif

### 2.2.1.2 Conformité des échantillons selon la forme galénique

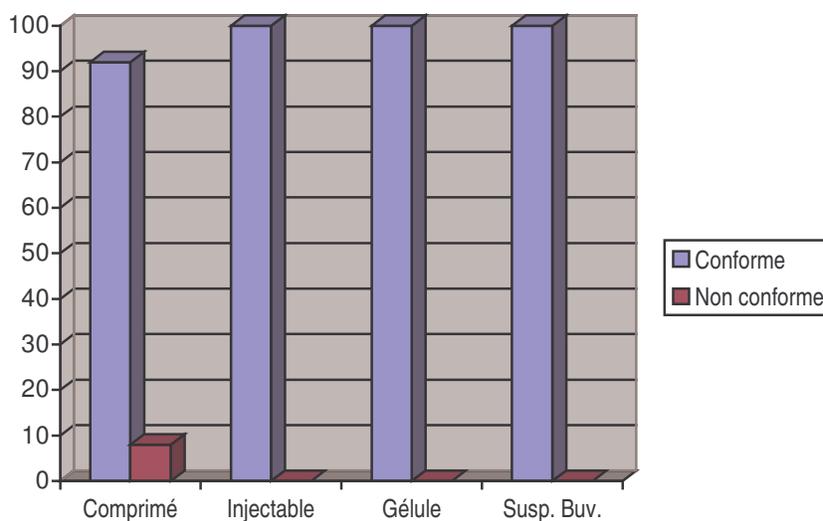
Le tableau et le graphique ci-dessous donnent les résultats suivants.

**Tableau 12** : Conformité selon la forme galénique

FORMES GALENIQUES	CONFORME		NON CONFORME		TOTAL	
	NOMBRE	%	NOMBRE	%	NOMBRE	%
Comprimé	69	92	6	8	75	74,2
Injectable	23	100	0	0	23	22,8
Gélule	2	100	0	0	2	2
Poudre pour suspension buvable	1	100	0	0	1	1
<b>TOTAL</b>	<b>95</b>	<b>94,1</b>	<b>6</b>	<b>5,9</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

La forme galénique la plus représentée était la forme comprimée avec 75 échantillons dont 6 étaient non-conformes soit 8%.

La forme injectable, gélule et suspension buvable étaient toutes conformes.

**Graphique 8** Pourcentage de conformité suivant la forme galénique

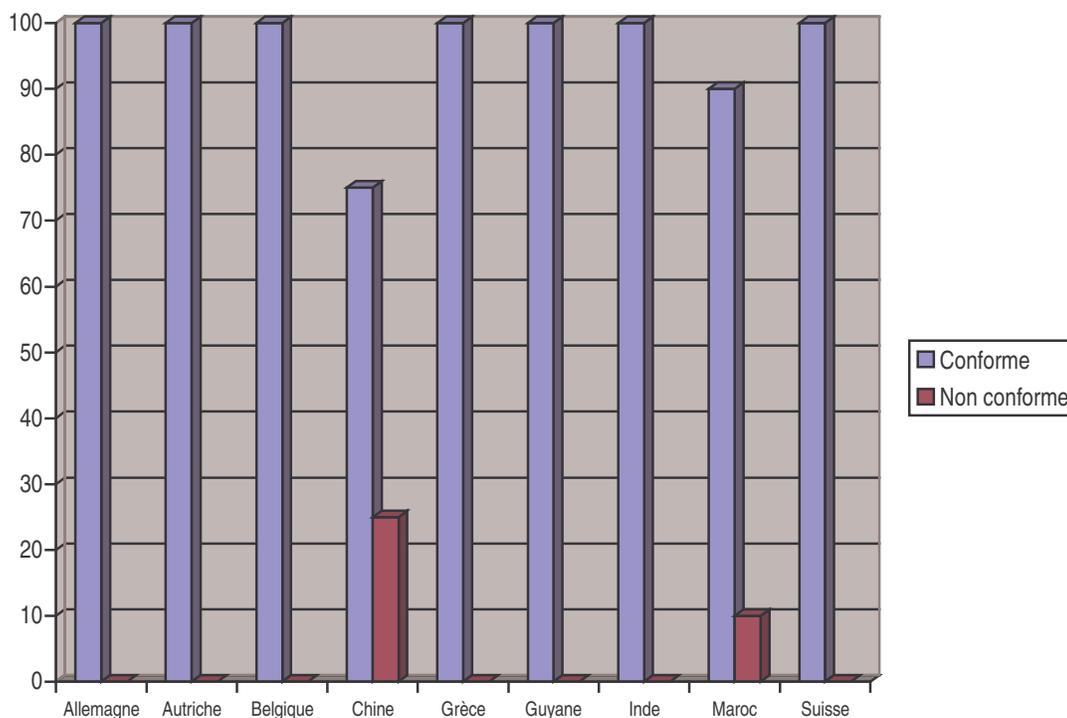
### 2.2.1.3 Conformité des échantillons selon le pays d'origine fabricant

Le tableau et les graphiques ci dessous donnent les résultats suivants.

**Tableau 13** : Conformité selon le pays d'origine

PAYS FABRICANTS	CONFORME		NON COFORME		TOTAL	
	NOMBRE	%	NOMBRE	%	NOMBRE	%
Allemagne	14	100	0	0	14	13,9
Autriche	2	100	0	0	2	2
Belgique	25	100	0	0	25	24,7
Chine	15	75	5	25	20	19,8
Grèce	4	100	0	0	4	3,9
Guyane	3	100	0	0	3	3
Inde	13	100	0	0	13	12,9
Maroc	9	90	1	10	10	9,9
Suisse	10	100	0	0	10	9,9
<b>TOTAL</b>	<b>95</b>	<b>94,1</b>	<b>6</b>	<b>5,9</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

Les échantillons en provenance de la Chine ont présenté un taux de non-conformité supérieur aux autres pays avec 5 échantillons sur 20 soit 25% contre 10% pour le Maroc qui avait 1 échantillon sur 10.



**Graphique 10 :** Pourcentage de conformité suivant le pays d'origine

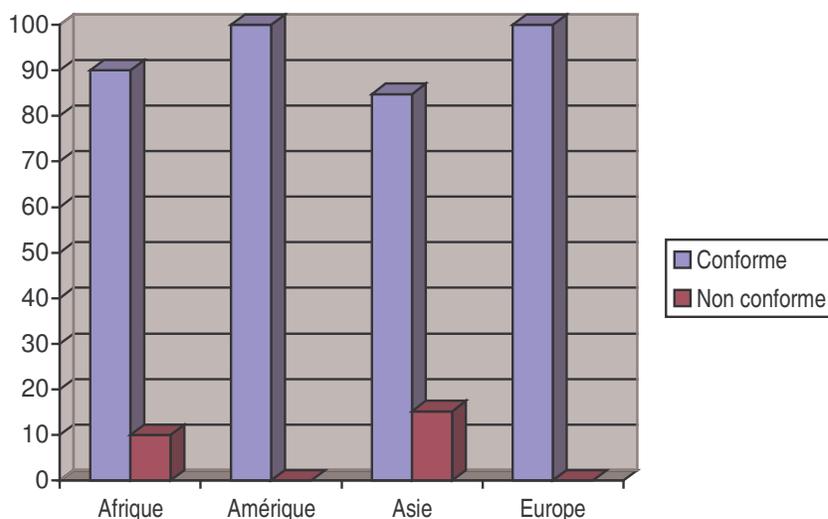
#### 2.2.1.4 Conformité des échantillons selon le continent

Les résultats sont donnés par le tableau et le graphique suivant.

**Tableau 14 :** Conformité selon le continent

CONTINENT	CONFORME		NON CONFORME		TOTAL	
	NOMBRE	%	NOMBRE	%	NOMBRE	%
Afrique	9	90	1	10	10	9,9
Amérique	3	100	0	0	3	3
Asie	28	84,8	5	15,2	33	32,7
Europe	55	100	0	0	55	54,4
<b>TOTAL</b>	<b>95</b>	<b>94,1</b>	<b>6</b>	<b>5,9</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

Les échantillons les moins conformes sont ceux d'Afrique et d'Asie avec respectivement 10% et 15,2%.



**Graphique 11** Pourcentage de conformité selon le continent

### 2.2.1.5 Conformité des échantillons selon la région de prélèvement

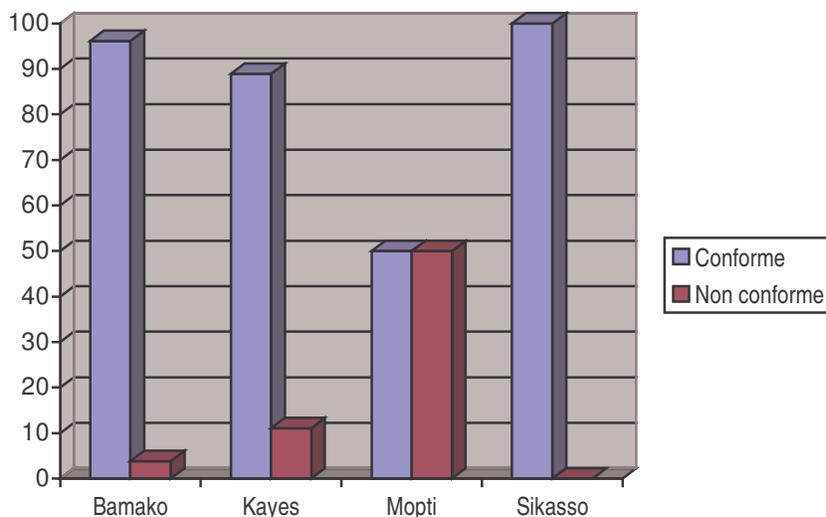
Le tableau et le graphique ci-dessous nous donnent les résultats suivants.

**Tableau 15** : Conformité selon la région de prélèvement

REGION DE PRELEVEMENT	CONFORME		NON CONFORME		TOTAL	
	NOMBRE	%	NOMBRE	%	NOMBRE	%
Bamako	76	96,2	3	3,8	79	78,2
Kayes	8	88,9	1	11,1	9	8,9
Mopti	2	50	2	50	4	4
Sikasso	9	100	0	0	9	8,9
<b>TOTAL</b>	<b>95</b>	<b>94,1</b>	<b>6</b>	<b>5,9</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

Les échantillons provenant de Bamako, Kayes et Mopti ont présenté des taux de non-conformité respectifs de 3, 1 et 2 échantillons soit 3,8% ; 11,1% et 50%.

Seuls les échantillons de Sikasso ont été tous conformes.



**Graphique 12** : Pourcentage de conformité suivant la région de prélèvement

### 2.2.1.6 Conformité des échantillons suivant le circuit de prélèvement

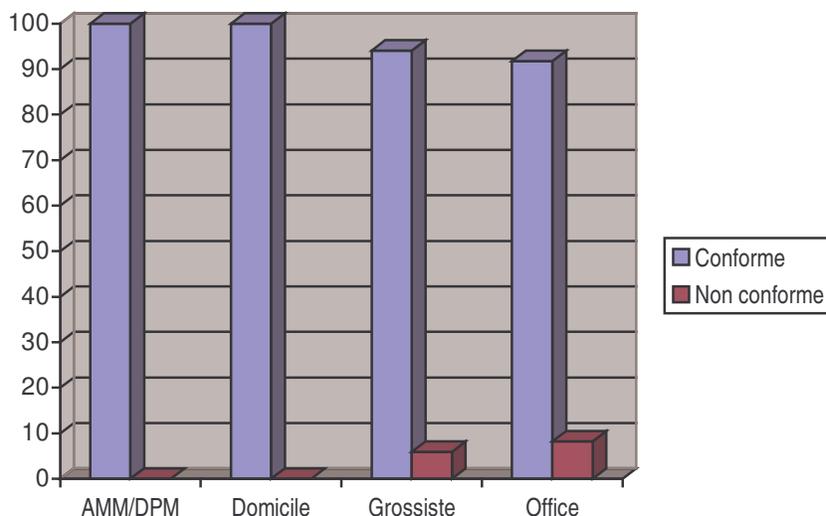
Le tableau et le graphique ci-dessous nous donnent les résultats suivants.

**Tableau 16** : conformité suivant le circuit de prélèvement

CIRCUIT DE PRELEVEMENT	CONFORME		NON CONFORME		TOTAL	
	NOMBRE	%	NOMBRE	%	NOMBRE	%
AMM/DPM	20	100	0	0	20	19,8
Domicile	3	100	0	0	3	2,97
Grossiste	16	94,1	1	5,9	17	16,83
Officine	56	91,8	5	8,2	61	60,4
<b>TOTAL</b>	<b>95</b>	<b>94,1</b>	<b>6</b>	<b>5,9</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

Les non-conformités ont été décelées chez les grossistes et dans les officines à des taux respectifs de 1 et 5 échantillons soit 5,9% et 8,2%.

Les échantillons provenant de la DPM et des domiciles étaient tous conformes.



**Graphique 13 :** Pourcentage de conformité suivant le circuit de prélèvement

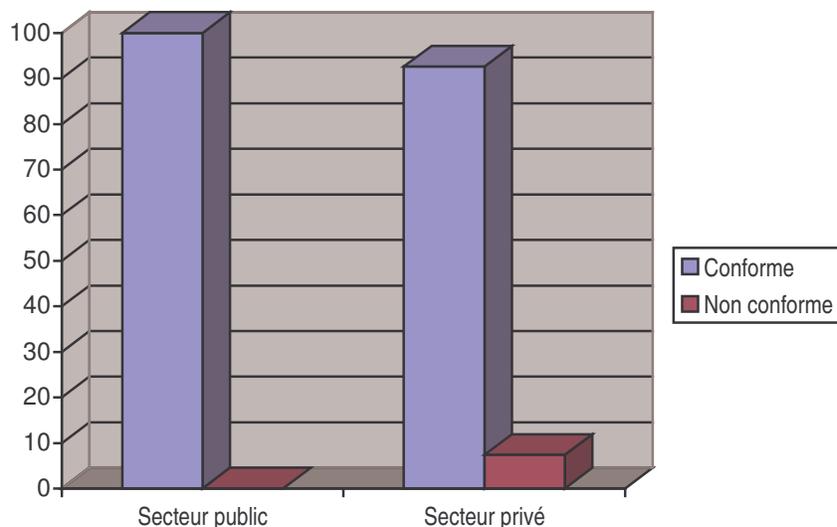
#### 2.2.1.7 Conformité des échantillons selon le secteur de prélèvement

Les résultats sont donnés par le tableau et le graphique suivant :

**Tableau 17 :** conformité selon le secteur de prélèvement

SECTEUR DE PRELEVEMENT	CONFORME		NON CONFORME		TOTAL	
	NOMBRE	%	NOMBRE	%	NOMBRE	%
Secteur public	20	100	0	0	20	19,8
Secteur privé	75	92,6	6	7,4	81	80,2
<b>TOTAL</b>	<b>95</b>	<b>94,1</b>	<b>6</b>	<b>5,9</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

Les non-conformités avaient été constatées uniquement dans le secteur privé avec 7,4% contre 0% pour le secteur public.



**Graphique14 :** Pourcentage de conformité suivant le secteur de prélèvement

## 2.9 REPARTITION DES ECHANTILLONS SUIVANT LE TYPE DE NON-CONFORMITE

Les anomalies constatées au cours de notre étude ont été de deux types :

- Surdosage ;
- Désagrégation non conforme.

### 2.2.2.1 Répartition des molécules selon le type de non-conformité

**Tableau 18 :** Répartition selon le type de non-conformité

DESIGNATION	TYPE DE NON CONFORMITE		TOTAL
	DESAGREGATION	SURDOSAGE	
Artéméther	0	0	0
Artésunate	5	1	6
Dihydroartémisinine	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>6</b>
<b>%</b>	<b>83,33</b>	<b>16,67</b>	<b>100</b>

La désagrégation est la non-conformité la plus fréquente avec 5 échantillons défectueux soit 83,33% contre 16,67% pour le surdosage.

### 2.2.2.2 Répartition des pays fabricants selon le type de non-conformité

**Tableau 19 :** Répartition des pays fabricants selon le type de non-conformité.

PAYS FABRICANTS	TYPE DE NON CONFORMITE		TOTAL
	DESAGREGATION	SURDOSAGE	
Allemagne	0	0	0
Autriche	0	0	0
Belgique	0	0	0
Chine	4	1	5
Grèce	0	0	0
Guyane	0	0	0
Inde	0	0	0
Maroc	1	0	1
Suisse	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>6</b>

Les deux types de non-conformité ont été retrouvés en Chine qui détient le taux le plus élevé, suivi du Maroc avec un type de non-conformité (désagrégation).

## 2.10 REPARTITION DES CIRCUITS DE PRELEVEMENT SUIVANT LE TYPE DE NON-CONFORMITE

**Tableau 20** : Répartition des circuits suivant le type de non-conformité

CIRCUIT DE PRELEVEMENT	TYPE DE NON CONFORMITE		TOTAL
	DESAGREGATION	SURDOSAGE	
D.P.M	0	0	0
domiciles	0	0	0
grossistes	1	0	1
officines	4	1	5
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>6</b>

Les officines ont présenté les deux types de non-conformité avec 5 échantillons défectueux dont 4 concernaient la désagrégation et 1 le surdosage.

Chez les grossistes, 1 échantillon a été défectueux de par la désagrégation.

### **3. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS**

### **3.1 LIMITES DE L'ETUDE**

Pour des raisons indépendantes de notre volonté, les échantillons n'ont été prélevés que dans très peu de régions du Mali ; ceci s'explique par le fait que nous nous sommes limités au programme d'activité du L N S.

Les prélèvements ont concerné le district de Bamako et trois régions du Mali (Kayes, Mopti et Sikasso). La non disponibilité de ces médicaments dans certaines régions et la réticence de certains pharmaciens ne nous ont pas permis d'élargir notre échantillonnage. Cependant il comporte des médicaments non conformes.

### **3.2 METHODES D'ANALYSE**

Les différentes méthodes utilisées au cours de notre étude ont été les méthodes chimiques et la spectrophotométrie UV. Ces deux méthodes nous ont permis d'identifier et de doser nos molécules.

#### **3.2.1 Méthodes chimiques**

Ces méthodes basées sur les réactions colorées, sont peu fiables pour l'appréciation de la quantité des principes actifs et en plus un excès de réactif peut modifier les résultats.

Elles ont été utilisées pour nos identifications et les résultats étaient confirmés par la spectrophotométrie UV pour certaines molécules.

#### **3.2.2 Spectrophotométrie dans UV**

Elle est plus fiable que les méthodes chimiques ; mais elle demande beaucoup d'attention dans les dilutions et les pipetages. Les solutions sont préparées en double. La cuve doit être bien nettoyée afin que la loi de Beer Lambert soit validée c'est-à-dire :

- Une lumière monochromatique ;
- Une faible concentration de solution ;
- Une solution limpide ;
- Des molécules stables en solution et sous l'effet de l'irradiation.

### **3.3 RESULTATS**

Des 101 échantillons dérivés de l'artémisinine analysés, 6 étaient non conformes soit un taux de 5,90% ; pourcentage inférieur à celui paru dans *The Lancet* (40%), qui, cependant, ne concernait que l'artésunate. Cette parution est pratiquement la seule donnée concernant le contrôle de qualité d'une dérivée de l'artémisinine que nous avons pu avoir pour argumenter nos résultats.

Au cours de notre étude, nous n'avons pas décelé des échantillons non conformes d'artéméther ni de dihydroartémisinine. Par contre, l'artésunate qui a représenté la plus grande partie de nos échantillons (63,40%), avait 6 échantillons non conformes soit un taux de 9,40% (voir tableau 11).

Les défauts de désagrégation et le surdosage ont été les types de non-conformité enregistrés dans notre étude.

#### **- Défaut de désagrégation**

Nous avons décelé 5 échantillons de deux lots différents présentant ce défaut.

Il peut s'expliquer par l'influence des conditions climatiques ou par des anomalies liées à la fabrication.

Ce défaut a un impact sur la biodisponibilité car le médicament ne pourra pas se désagréger dans l'organisme au temps indiqué ; ce qui aura comme inconvénient le retard de la libération du principe actif et de son action dans l'organisme.

Ce taux est légèrement supérieur à celui de Oumarou Garba [22] qui avait 4 échantillons défectueux sur 149.

- **Surdosage**

Un échantillon était surdosé ce qui peut entraîner une intoxication.

### **3.3.1 Qualité et formes galéniques**

Toutes les non-conformités provenaient de la forme comprimée (8%) qui s'avère être la plus appréciée des consommateurs. Elle était la forme la plus représentée de notre étude tout comme dans l'étude de Oumarou Garba [22] et de Tandia Mahamadou [35] qui avaient respectivement 11% et 3,10% de non-conformité.

Toutes les formes injectables incluses dans notre étude comme dans celle de l'étude [22] étaient toutes conformes. Ceci peut être dû au fait qu'elles ont un mode d'administration très délicat, ce qui exige naturellement une rigueur dans la fabrication.

L'étude faite par Sacko Fatoumata [34] sur les formes injectables avait 5,76% de non-conformité ; mais elle concernait toutes les formes galéniques injectables.

Les 2 échantillons en gélule analysés étaient tous les deux conformes. L'étude de Tandia [35] avait aussi un taux de 100% de conformité.

Dans notre étude, un seul échantillon de poudre pour suspension buvable a été analysé et s'est avéré conforme.

### **3.3.2 Qualité et pays d'origine du fabricant**

Au tableau 13, nous remarquons que les échantillons non conformes provenaient de Chine et du Maroc avec des taux respectifs de 5 échantillons sur 20 (25%) et 1 sur 10 (10%).

L'Asie et l'Afrique sont donc des continents qui ont présenté des échantillons non conformes alors que ceux provenant de l'Europe et de l'Amérique étaient tous conformes, ce qui confirme l'idée de Oumarou Garba [22] selon laquelle les pays développés tiennent plus compte des Bonnes Pratiques de Fabrication (B.P.F) que les pays en développement. Son étude avait respectivement des taux de 11,10% et 10,30% en Asie et en Afrique ; de même, les échantillons provenant de l'Europe et de l'Amérique étaient tous conformes.

### **3.3.3 Qualité et région de prélèvement**

Les échantillons non conformes ont été retrouvés à Bamako, Kayes et Mopti à des taux respectifs de 3,80%, 11,10% et 50% ; Par contre les 9 échantillons de Sikasso se sont avérés tous conformes (tableau 15).

Vu l'inégalité des prélèvements des échantillons, il serait impossible de faire des comparaisons.

### 3.3.4 Qualité et secteur de prélèvement

Nous avons décelé des échantillons non conformes uniquement dans le secteur privé (7,4%) ; le secteur public étant très peu représenté (19,8%) dans notre étude rend difficile la comparaison. En effet dans le secteur privé composé des grossistes, des officines et des domiciles nous avons décelé respectivement des taux de non-conformité de 1 ; 5 et 0 échantillon soit 5,9% ; 8,2% et 0%.

Au cours de notre étude, il a été question uniquement de spécialités avec un taux de non-conformité de 5,90%, moins que les 20% de l'étude faite par Coulibaly Ousmane [3] sur le contrôle de qualité de la chloroquine et l'association sulfadoxine/pyriméthamine.

Nous n'avons pas décelé au cours de notre étude les cas suivants :

- l'absence de principe actif ;
- le sous dosage ;
- l'absence d'uniformité de masse ;
- le poids moyen non conforme ;
- les signes extérieurs de dégradation ;
- la détérioration de caractères organoleptique

## **4. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

Notre étude a porté sur trois molécules antipaludiques dérivés de l'artémisinine (artéméther, artésunate et dihydroartémisinine).

Sur 101 échantillons analysés, 95 étaient conformes soit un taux de 94,10% et 6 étaient non conformes soit 5,90%. Les échantillons non conformes étaient tous des comprimés d'artésunate, mais les échantillons d'artéméther et de dihydroartémisinine étaient tous conformes.

La forme galénique la plus représentée est la forme comprimée.

Les non-conformités décelées étaient de 2 types :

- Défauts de désagrégation (5 échantillons) ;
- Surdosage (1 échantillon).

Elles sont dues probablement à un défaut de fabrication.

Concernant le pays d'origine du fabricant, les non-conformités provenaient de Chine avec 5 échantillons sur 20 (25%) et du Maroc avec 1 échantillon sur 10 (10%).

Pour ce qui est des secteurs de prélèvement, le secteur privé a été le plus concerné avec 7,4% de non-conformité sur 81 échantillons.

Les échantillons non conformes ont été rencontrés à Bamako, Kayes et Mopti.

Suite à ce constat et vu les risques liés aux différents types de non-conformité, nous formulons les recommandations suivantes :

- **Au programme National de Lutte contre le Paludisme (P.N.L.P)**
  - d'exiger que soit mis sur le marché, que des produits qui ont été soumis au contrôle ;
  - de faciliter l'approvisionnement de tous les régions du Mali en médicaments essentiels.

**Au Laboratoire National de la Santé**

- de s'approvisionner régulièrement en réactifs et en substances de référence ;
- de faire des prélèvements dans toutes les régions du Mali.
- **Aux autorités chargés de la réglementation**
  - de veiller que seul les produits contrôlés soient mis en circulation.
- **Aux grossistes**
  - de faire des commandes chez des firmes fiables ;
  - de faire contrôler leur produit avant la mise en circulation.
- **Aux pharmaciens**
  - de s'approvisionner uniquement chez les grossistes ;
  - de demander aux grossistes uniquement des produits qui ont fait objet de contrôle ;
  - de respecter les conditions de conservation des médicaments ;
  - de faciliter la tâche aux agents du Laboratoire National de la Santé lors des prélèvements.

- **A l'ordre des pharmaciens**

- D'informer tous les pharmaciens de l'importance de leur coopération pour ce qui est des prélèvements de médicaments en vue de contrôle de qualité.

# BIBLIOGRAPHIE

- **1. Actu@palu N°11**  
Bilan des avancées de la lutte antipaludique, 1999.
- **2. Clarke's**  
Isolation and identification of drugs second edition-London the pharmaceutical press, 1986.
- **3. COULIBALY Ousmane Bakary**  
Contrôle de qualité de deux antipaludiques : la chloroquine et l'association sulfadoxine/pyriméthamine au Laboratoire National de la Santé.  
Thèse pharmacie Bamako, 2002, 79 pages n°18.
- **4. DEAP /Malaria Research and training center ;**  
Project paludisme urbain-péri-urbain : impact des supports imprégnés perméthrine sur l'anémie de la grossesse et morbidité palustre chez les enfants en milieu péri-urbain ENMP, 1996.
- **5. DEMBELE S. O.**  
Problématique de la qualité des médicaments au Mali : cas de l'ibuprofen.  
Thèse Pharmacie : Bamako, 1998 ; 95 pages n°23.
- **6. Dossier technique complet AMM : Kunmug Pharmaceutical Corp. Chine ;**  
Artémédine comprimé et injectable
- **7.F. Herwig Jansen, M.D., ph.D.**  
Artésunate et artéméther vers l'éradication du paludisme ? 2002, 28 pages.
- **8. GARNIER DE LAMARE**  
Dictionnaire des termes de médecine, 26<sup>ème</sup> édition 2000.

- **9. GENTILINI. M.**  
Médecine tropicale, 5ème édition, 1993, Flammarion, France.
- **10. [http : //chmp free. Fils/fil 011. html](http://chmp.free.Fils/fil_011.html)**  
CHMP-fiche d'information libre n°11. « Médicament essentiel générique : Si on parlait de qualité ! »
- **11. [http//www. who. Int/mediacentre/factsheets/2003](http://www.who.Int/mediacentre/factsheets/2003)**  
OMS : médicaments inférieurs et contrefaits.
- **12. J.Bartos. M. Perez**  
Pratiques de l'analyse organique colorimétrique et fluorimétrique.  
2ème édition, 1984. p.p 213-218, 398 pages.
- **13. Jean-Marie Meunier, Françoise Rault-Gau**  
Le préparateur en pharmacie, dossier 3  
Anatomie-Physiologie-Pathologie, 2001, p.p142-144, 223 pages.
- **14. Médicaments essentiels : Le Point n°19-1995.**
- **15. Médecine Tropicale**  
63ème édition Tome 1. 2003.
- **16. OMS**  
Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques : Recueil de directives et autres documents ;  
Volume 1 ; GENEVE 1998.
- **17. OMS**  
Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques.  
Trente-deuxième rapport ;  
GENEVE 1992

- **18. OMS**  
Directive pour l'élaboration des politiques nationales.  
GENEVE 1989, 57 pages.
- **19. OMS**  
La qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique africain, étude analytique dans trois pays : CAMEROUN, MADAGASCAR, TCHAD.  
Programme d'Action pour les médicaments essentiels ; 1995, 68 pages.
- **20. OMS**  
L'utilisation des antipaludiques.  
Rapport d'une consultation informelle de l'OMS  
13-17 novembre 2000.
- **21. OMS**  
Une réglementation pharmaceutique efficace : assurer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments.  
Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments.  
GENEVE novembre 2003.
- **22. OUMAROU Garba Mamata**  
Contrôle de qualité de certains antiparasitaires (Métronidazole, Mébendazole, Niclosamide, Praziquantel) au Laboratoire National de la Santé.  
Thèse pharmacie Bamako, 2003, 77 pages n°42.
- **23. Pharmacopée européenne addendum, 2001.**
- **24. Pharmacopée européenne**  
4ème édition, 2002.

- **25. Pharmacopée européenne addendum 4.1**  
07/2002.
- **26. Pharmacopée européenne addendum 4.2**  
07/2002.
- **27. Pharmacopée internationale**  
Méthodes générales d'analyses, 3ème édition  
Volume 1, OMS GENEVE 1980.
- **28. Pharmacopée internationale**  
Normes de qualité, 3ème édition  
- Volume 2, OMS GENEVE 1981
- **29. Pharmacopée internationale.**  
Epreuves, méthodes et normes générales  
Normes de qualité pour les substances, excipients et préparations  
pharmaceutiques  
3ème édition, Volume 4, OMS GENEVE 1994.
- **30. Pharmacopée internationale**  
Tests and general requirements for dosage forms pharmaceutical  
substances and tablets.  
Third edition, Volume 5, OMS GENEVE.
- **31. Présidence de la République**  
Décret n° 95-009/PRM du 11 janvier 1995.
- **32. ReMeD n°21**  
Enregistrement des médicaments essentiels génériques.  
Mai 1999, 16 pages.
- **33. ReMeD n°17**  
Qualité des médicaments en Afrique.

Avril 1997.

- **34. SACKO Fatoumata**

Contrôle de qualité des formes galéniques injectables au  
Laboratoire National de la Santé.

Thèse pharmacie, Bamako 2002, 75 pages n°20

- **35. TANDIA Mahamadou**

Contrôle de qualité des formes galéniques solides destinées à la  
voie orale au Laboratoire National de la Santé.

Thèse pharmacie, Bamako 2002, 109 pages n°13.

- **36. V. Fattorusso / O. Ritter**

Vademecum clinique : Du diagnostic au traitement.

16ème édition, 2001.

## *SERMENT DE GALIEN*

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

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

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure.

## FICHE SIGNALITIQUE

**Nom :** KOUONANG KOMGUEP

**Prénom :** Serge

**Titre de la thèse :** « Contrôle de la qualité de trois antipaludiques dérivés de l'artémisinine (Artéméther, Artésunate et Dihydroartémisinine) au Laboratoire National de la Santé. »

**Ville de soutenance :** Bamako

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

### Résumé :

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

La présente étude s'inscrit dans le cadre de contrôle de qualité des médicaments. Il s'agit d'une étude prospective qui s'est réalisé d'octobre 2003 en novembre 2004.

L'objectif général est la contribution à l'amélioration de la qualité des médicaments antipaludiques dérivés de l'artémisinine.

101 échantillons tous des spécialités ont été analysés parmi lesquels 6 étaient non conformes, soit un taux de 5,90%.

Les comprimés ont représenté la forme galénique la moins conforme avec 8%.

Toutes les non conformités concernaient l'artésunate qui était la molécule la plus représentée de notre étude.

Les échantillons provenant de l'Amérique et de l'Europe étaient tous conformes ; par contre ceux de l'Afrique et de l'Asie avaient respectivement des taux de non conformité de 10% et 15%.

S'agissant du secteur de prélèvement, les échantillons non conformes provenaient tous du secteur privé.

Les non conformités rencontrées étaient de deux types :

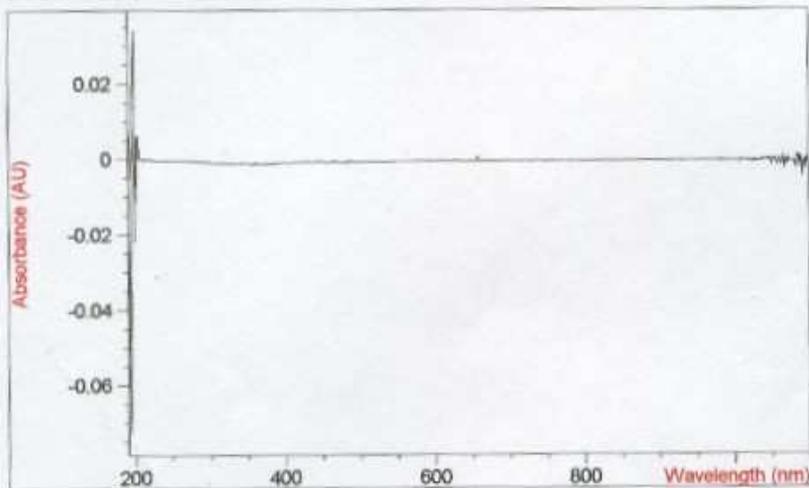
- le surdosage
- le défaut de désagrégation.

**Mots clés :** Amélioration de la qualité, antipaludiques, dérivés de l'artémisinine, Laboratoire National de la Santé, Mali.

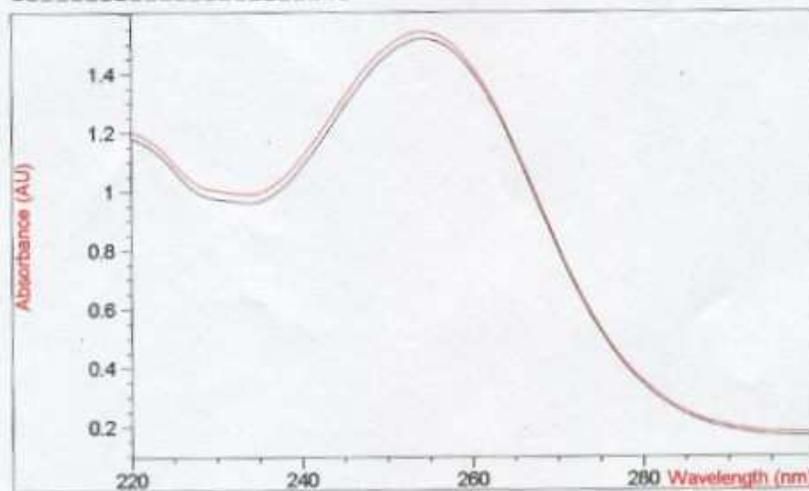
# **ANNEXES**

*Courbe spectrophotométrique UV d'un échantillon d'artéméther*

Last Blank Spectrum



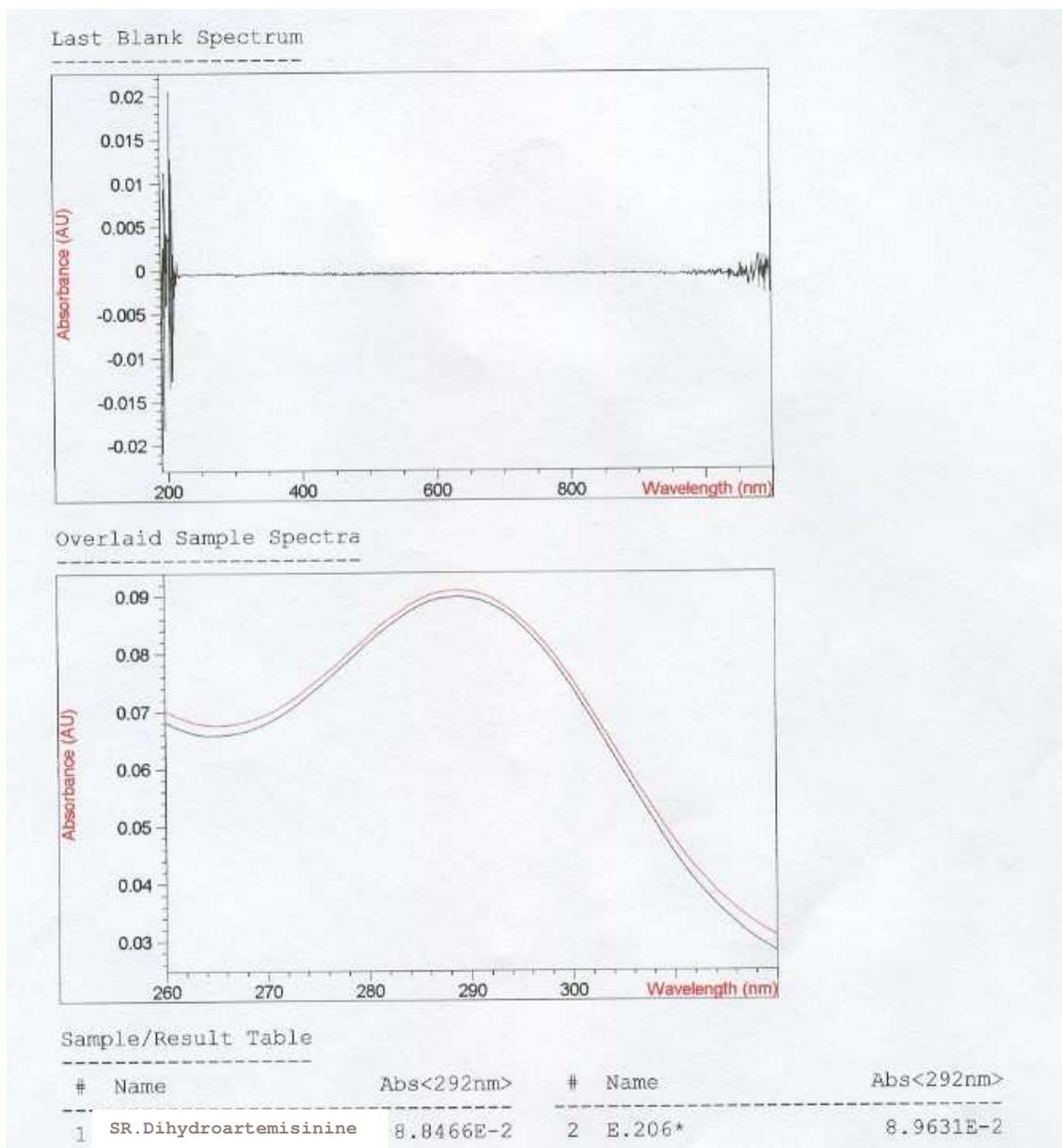
Overlaid Sample Spectra



Sample/Result Table

#	Name	Abs<254nm>	#	Name	Abs<254nm>
1	Artéméther	1.51930	2		1.54100

*Courbe spectrophotométrique UV de la substance de référence de dihydroartémisinine*



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

## DEMANDE D'ANALYSE DES MEDICAMENTS

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

**Observations :**

Visa du client :

Visa du Directeur :

### Demande :

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

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

