

**MINISTRE DE L'EDUCATION NATIONALE
UNIVERSITE DU MALI
FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**

**REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple Un But Une Foi**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2001 - 2002

N° 18 /

**CONTRÔLE DE LA QUALITE DE DEUX
ANTIPALUDIQUES
LA CHLOROQUINE ET L'ASSOCIATION
SULFADOXINE/PYRIMETAMINE
AU LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTE.**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le..... 2002 devant la faculté de médecine
de pharmacie et d'odonto-stomatique du Mali

Par

Ousmane Bakary COULIBALY
pour obtenir le grade de Docteur
en pharmacie
(Diplôme d'ETAT)

Jury

Président	Professeur	Boubacar Sidiki	CISSE
Membres	Docteur	Abdrmane S	MAIGA
	Docteur	Ené Augustin	ARAMA

Directeur de Thèse : Professeur Ousmane DOUMBIA

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2001 - 2002

ADMINISTRATION

DOYEN : MOUSSA TRAORE - PROFESSEUR

1^{ER} ASSESSEUR : AROUNA KEITA † - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

2^{EME} ASSESSEUR : ALHOUSSEYNI AG MOHAMED - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

SECRETAIRE PRINCIPAL YENIMEGUE ALBERT DEMBELE - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

AGENT COMPTABLE : YEHIHA HIMINE MAIGA - CONTROLEUR DE TRESOR

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Aliou BA	Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie - Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phtisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie

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

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie, Chef de D.E.R.
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L.
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mme SY Aïssata SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr. Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Sadio YENA	Chirurgie Générale
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale

5. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Mr Abdoulaye DIALLO
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
Mr Youssouf COULIBALY
Mr Samba Karim TIMBO
Mme TOGOLA Fanta KONIPO
Mr Sanoussi BAMANI
Mr Doulaye SACKO
Mr Issa DIARRA
Mr Ibrahim ALWATA

Ophtalmologie
Stomatologie
Orthopédie. Traumatologie
Anesthésie - Réanimation
Orthopédie Traumatologie
Ophtalmologie
Anatomie & Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Orthopédie - Traumatologie
Anesthésie - Réanimation
ORL
ORL
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Gynéco-obstétrique
Orthopédie - Traumatologie

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO
Mr Bréhima KOUMARE
Mr Siné BAYO
Mr Gaoussou KANOUTE
Mr Yéya T. TOURE
Mr Amadou DIALLO
Mr Moussa HARAMA
Mr Ogobara DOUMBO

Chimie Générale & Minérale
Bactériologie-Virologie
Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Chimie analytique
Biologie
Biologie **Chef de D.E.R.**
Chimie Organique
Parasitologie - Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Yénimégué Albert DEMBELE
Mr Anatole TOUNKARA
Mr Amadou TOURE

Chimie Organique
Immunologie
Histoembryologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

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

Biochimie
Parasitologie
Physiologie
Physiologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE
Mr Sékou F.M. TRAORE
Mr Abdoulaye DABO
Mr Abdrahamane TOUNKARA
Mr Ibrahim I. MAIGA
Mr Benoît KOUMARE
Mr Moussa Issa DIARRA
Mr Amagana DOLO
Mr Kaourou DOUCOURE

Biologie
Entomologie médicale
Malacologie, Biologie Animale
Biochimie
Bactériologie - Virologie
Chimie Analytique
Biophysique
Parasitologie
Biologie

5. ASSISTANTS

Mr Mounirou BABY
Mr Mahamadou A. THERA

Hématologie
Parasitologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR

Mr Boubacar Sidiki CISSE Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Arouna KEITA † Matière Médicale
Mr Ousmane DOUMBIA Pharmacie Chimique
Mr Flabou BOUGOUDOGO Bactériologie - Virologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boukassoum HAIDARA Législation
Mr Elimane MARIKO Pharmacologie, **Chef de D.E.R.**
Mr Massa SANOGO Chimie Analytique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Drissa DIALLO Matières Médicales
Mr Alou KEITA Galénique
Mr Ababacar I. MAIGA Toxicologie
Mr Yaya KANE Galénique

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

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

2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

Mr Moussa A. MAIGA Santé Publique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Yanick JAFFRE Anthropologie
Mr Sanoussi KONATE Santé Publique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE Santé Publique
Mr Adama DIAWARA Santé Publique
Mr Hamadoun SANGHO Santé Publique
Mr Massambou SACKO Santé Publique

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. 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 A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie
Mr Boubakar DIALLO	Cardiologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Leprologie
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie
Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mr Mamady KANE	Radiologie
Mme Tatiana KEITA	Pédiatrie
Mr Diankiné KAYENTAO	Pneumo-Phtisiologie
Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Adama D. KEITA	Radiologie
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie

4. 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
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Mamadou B. CISSE	Pédiatrie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie

5. ASSISTANT

Mr Cheick Oumar GUINTO	Neurologie
------------------------	------------

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Bokary Y. SACKO	Biochimie
Mr Sidiki DIABATE	Bibliographie
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souléyman GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Arouna COULIBALY	Mathématiques
Mr Mamadou Bocary DIARRA	Cardiologie
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie Médicale
Mr Yaya COULIBALY	Législation
Mr Saïbou MAIGA	Législation

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. A.E. YAPO	BIOCHIMIE
Pr. M. L. SOW	MED. LEGALE
Pr. Doudou BA	BROMATOLOGIE
Pr. M. BADIANE	PHARMACIE CHIMIQUE
Pr. Babacar FAYE	PHARMACODYNAMIE
Pr. Eric PICHARD	PATHOLOGIE INFECTIEUSE
Pr. Mounirou CISS	HYDROLOGIE
Dr. G. FARNARIER	PHYSIOLOGIE
Pr. Amadou Papa DIOP	BIOCHIMIE

SOMMAIRE

1- INTRODUCTION.....	1
2- GENERALITES.....	4
2-1 Le Paludisme.....	5
2-2 Rappels sur le Médicament et le contrôle de qualité.....	11
2-3 Caractéristiques des principes actifs.....	13
2-4 Techniques générales d'analyse.....	18
3- TRAVAUX PERSONNELS.....	26
3-1 Méthodologie.....	27
3-2 Résultats.....	30
3-3 Commentaires et discussions.....	65
3-4 Conclusions et Recommandations.....	
➤ Conclusion.....	70
➤ Recommandations.....	71
Bibliographie.....	73

A NOTRE MAITRE ET JUGE :

Le Docteur **Abdramane Sidey MAIGA** Pharmacien

Maître de Conférence,

Chargé de cours de Parasitologie à la FMPOS,

Chef de section de Parasitologie à l'INRSP.

La clarté de votre enseignement et l'attention que vous accorder à la formation de vos élèves

font de vous un formateur admiré de tous.

Nous vous assurons de notre respectueuse reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY :

Le Professeur **Boubacar Sidiki CISSE**, Toxicologue,

Chargé de cours de Toxicologie et de Phytotoxicologie à la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie ;

Recteur de l'Université du Mali.

Cher Maître, nous avons pleinement profité de votre enseignement magistral au cours de nos études en pharmacie.

Votre aimable sollicitude pour vos étudiants et votre connaissance en matière de Toxicologie et de phytotoxicologie nous inspireront dans l'exercice de notre profession.

Vous nous avez fait le grand honneur de présider cette thèse malgré vos multiples occupations.

Soyez assuré de notre profond respect et de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE :

Le Docteur **Ené Augustin ARAMA**, Docteur en Technologie pharmaceutique.

Conseiller national en médicaments essentiels et politiques au Bureau OMS-Mali.

Pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vos qualités humaines et scientifiques ont suscité notre admiration.

Veillez trouver ici, le témoignage de notre reconnaissance à vos conseils hautement qualifiés.

A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THESE :

Le Professeur **Ousmane DOUMBIA**, Pharmacien,

Maître de conférence agrégé en chimie thérapeutique, chargé de cours de chimie thérapeutique à la faculté de Médecine, de pharmacie et d'Odonto-stomatologie.

Directeur du Laboratoire National de la Santé

Cher maître, aucun mot ne saurait exprimer correctement notre profond sentiment d'estime et de reconnaissance pour tous vos efforts consentis dans la réalisation de ce travail.

Votre dévouement permanent pour un laboratoire moderne est à la hauteur de l'homme de science et de l'enseignant distingué que vous êtes.

Votre forte personnalité et votre sincérité ont forcé notre admiration.

Veillez trouver ici, l'expression de notre profond attachement et de notre profonde considération.

1 -INTRODUCTION

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

Les risques liés à l'utilisation des médicaments contre faits, mal fabriqués ou mal conservés portent sur la toxicité vis à vis du patient que sur l'efficacité des médicaments contre les pathologies.

Ces risques sont d'autant plus élevés que les médicaments sont utilisés contre les pathologies graves comme le paludisme.

En effet, selon le bulletin trimestriel du ministère de la santé (n° 003 juin 2000), au Mali, la malaria constitue la première cause (49 %) des convulsions fébriles chez les enfants et les nourrissons dans le service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré. Le taux de létalité des formes graves varie entre 16 et 28 % ; 42 % des cas d'anémie chez les femmes enceintes sont d'origine palustre selon des études effectuées dans la région de Sikasso.

La lutte contre le paludisme constitue une priorité nationale et un accent particulier doit être mis sur la qualité des anti-paludiques pour prévenir et guérir la maladie mais aussi pour éviter des cas nouveaux de résistance.

A cet effet, la politique nationale de lutte contre le paludisme (PNLP) prévoit de prélever et analyser tous les lots de médicaments retenus par le PNLP au niveau de la porte d'entrée et au niveau périphérique.

Le programme prévoit aussi d'évaluer périodiquement les conditions de stockage des produits.

En outre, des contrôles précédents ont démontré que certains médicaments ne répondaient pas aux critères de qualité.

Ces études ont porté sur :

- la doxycycline (1)
- le paracetamol (2)
- l'ibuprofène (3)
- la problématique de la qualité des médicaments dans le cercle de Sikasso et Kadiolo (4)

Pour toutes ces raisons et en tenant compte du cas particulier des anti-paludiques que sont : la chloroquine et la sulfadoxine / pyriméthamine, nous nous sommes fixé comme :

Objectif général :

Contrôler la qualité de ces deux anti-paludiques en DCI et en générique de marques : la chloroquine et l'association Sulfadoxine/Pyriméthamine.

Objectifs spécifiques :

- identifier le principe actif dans les formes galéniques étudiées,
- évaluer la qualité de ces deux antipaludiques,
- évaluer l'influence des conditions de conservation et de distribution sur la qualité des différents échantillons
- proposer des mesures d'amélioration de la qualité des deux produits.

2-GENERALITES

2-1 - LE PALUDISME.

Endémie parasitaire majeure, le paludisme ou **Malaria**, est une érythrocytopathie due à un hématozoaire du genre **Plasmodium**, transmis par un moustique, l'**anophèle** femelle.

Chez la femme enceinte, le paludisme retentit sur le fœtus. Il expose au risque d'avortement ou d'accouchement prématuré. L'enfant naît avec un poids plus faible. (5)

2-1-1 Le parasite :

Chez l'homme, s'effectue la multiplication asexuée ou schizogonie des plasmodies. Chez l'anophèle, s'effectue la multiplication sexuée ou sporogonie.(6)

2-1-2 Le diagnostic:

□ Le frottis sanguin :

Il est rapide (quelques mn après coloration de May-Grün wald- Giemsa) et permet d'apprécier l'espèce en cause et l'intensité de la parasitémie.

□ La goutte épaisse :

Elle est longue et permet d'apprécier le pourcentage d'hématie parasitée.

2-1-3 Les symptômes

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 : se manifeste par des troubles digestifs, des troubles neurologiques et des troubles de la micro-circulation.

2-1-4 Le traitement :

2-1-4-1 Les principaux antipaludiques :

Ils peuvent se répartir en Schizontocides et en Gametocytocides (6)

□ Les Schizontocides :

Groupe I : Action rapide, résistance longue et difficile à apparaître

- Antipaludiques naturels : quinine, quinghaosu
- Amino -4-quinoléine : Chloroquine, amodiaquine

Groupe II : Action lente, résistance rapide et aisée à apparaître

- Antifoliques : sulfones, sulfamides
- Antifoliniques : diguanides, diaminopyrimidines

□ **Les Gametocytocides :**

les gametocytocides agissent en inhibant la transformation des gamétocytes du sang humain en gamètes chez le moustique.

- Amino-8-quinoléines : primaquine, plasmoquine

2-1-4-2 Modes d'action de la chloroquine et de la sulfadoxine pyriméthamine :

a) **La Chloroquine** : Deux hypothèses sont émises

* La chloroquine pénètre préférentiellement dans l'hématie parasitée du fait de ses propriétés de base faible qui lui permettent de se concentrer activement dans la vacuole nutritive de l'hématozoaire dont le pH est acide. Il en découle une élévation du pH dans la vacuole qui inhiberait l'activité des protéases qui séparent l'hémoglobine en fractions indispensables à la croissance de l'hématozoaire.(figure 1)

* la chloroquine pénétrerait dans le noyau et s'intercalerait dans la double hélice d'ADN par l'un des cycles hexagonaux(N-N) empêchant ainsi sa réplication.(6)

Ces deux mécanismes d'action sont illustrés par les figures 1 et 2.

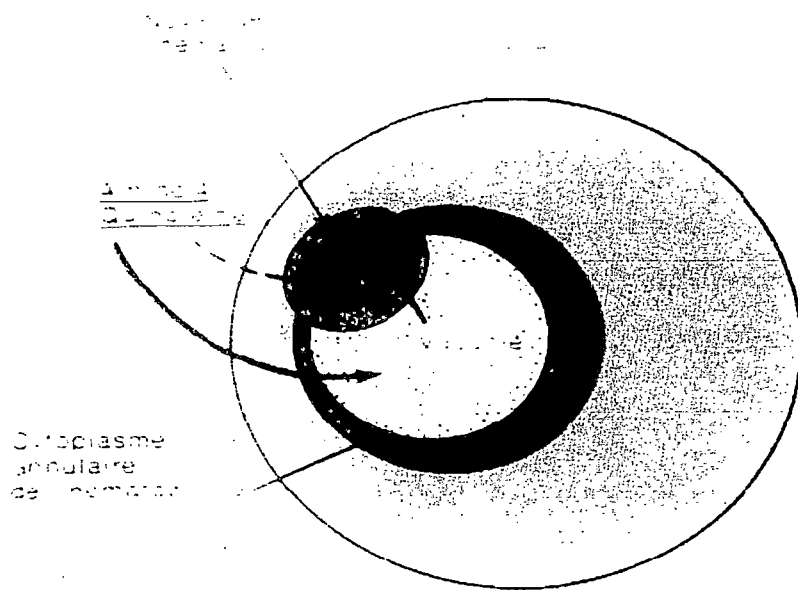


Figure 1: Hypothèse 1 du mécanisme d'action de la chloroquine. (6)

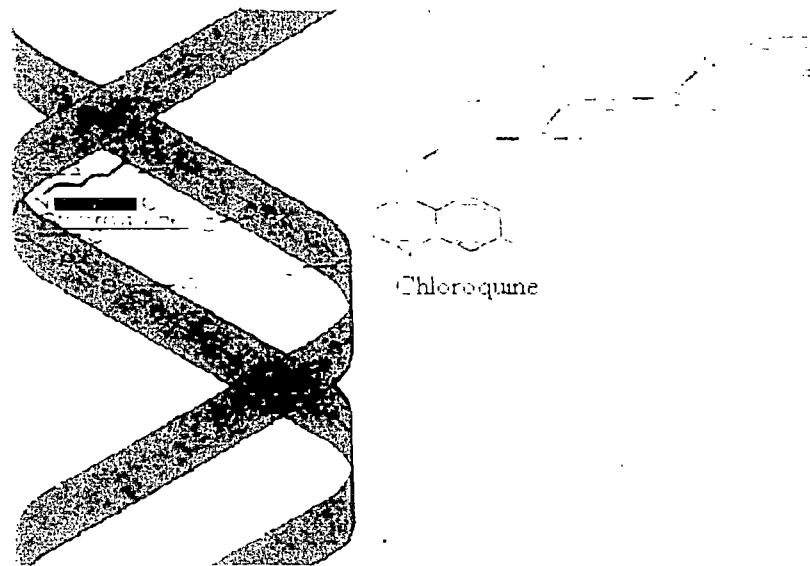


Figure 2: Hypothèse 2 du mécanisme d'action de la chloroquine. (6)

b) Les antifoliques et les antifoliniques

La sulfadoxine est un antifolique.

La pyriméthamine est un antifolinique

Les antifoliques et les antifoliniques inhibent respectivement l'action de la DHFS et de la DHFR nécessaire à la formation des acides nucléiques (ADN et ARN).

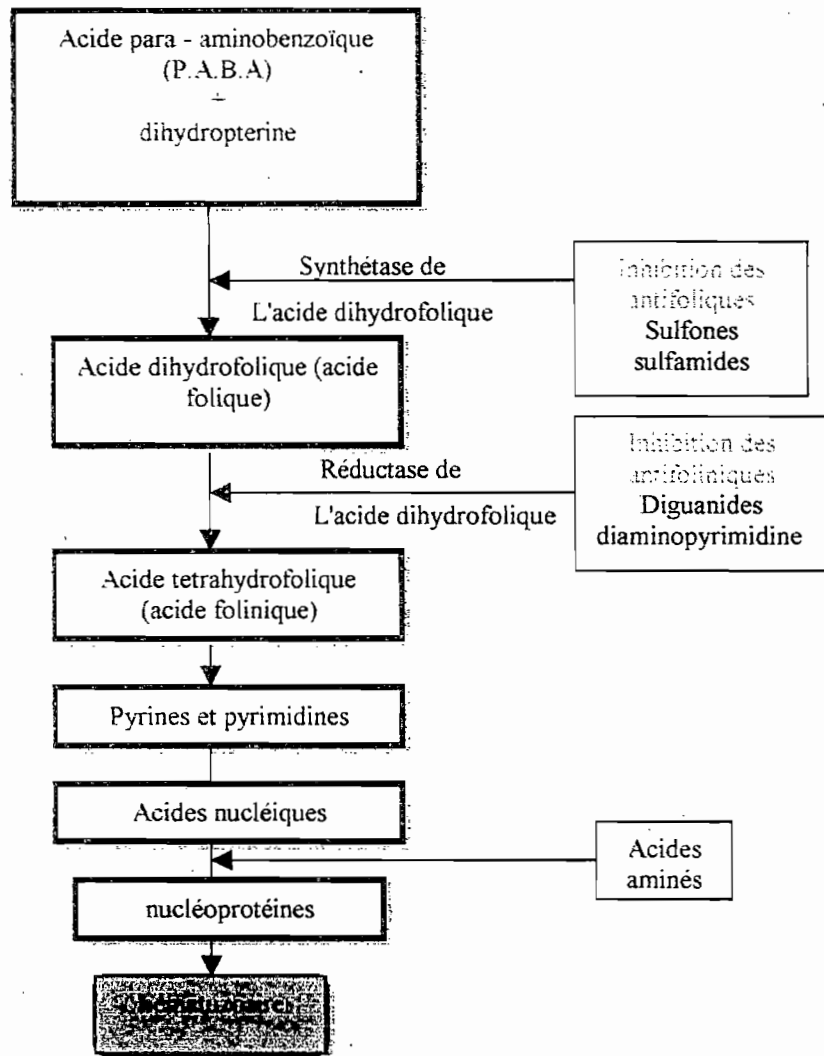


Figure n° 3 : Mode d'action des schizontocides antifoliques et antifoliniques (6)

2-1-5 La Chimio prophylaxie :

* Chez la femme enceinte :

- A la première consultation prénatale donner un traitement présomptif du paludisme c'est à dire une dose curative de chloroquine : 25 mg/kg en 3 jours
 - 10 mg/kg le 1^{er} jour,
 - 10 mg/kg le 2^{ème} jour,
 - 5 mg/kg le 3^{ème} jour.
- Ensuite 5 mg/kg poids par semaine jusqu'à l'accouchement et à continuer 8 semaines après l'accouchement.
- En cas de prurit donner la sulfadoxine pyriméthamine : 3 comprimés en prise unique au 2^{ème} trimestre et au troisième trimestre (7^{ème} ou 8^{ème} mois).

N.B : Ne pas donner au 9^{ème} mois de la grossesse

* Chez les touristes européens :

- Savarine (chloroquine + proguanil) 1 comprimé par jour 5 jours par semaine

* Chez les touristes nord américains :

Selon le règlement de CDC (Control Disease Center)

- Méfloquine 250 mg/semaine chez l'adulte
- Méfloquine 4 mg/kg par semaine chez l'enfant de plus de 5 ans
- En cas d'intolérance à la méfloquine prescrire la doxycycline à 100 mg/jour

* Sujets venant du nord du Mali (au moment de la haute transmission) :

- Chloroquine 300 mg/ semaine durant la période de transmission active (7).

2-1-6 La Chimiorésistance dans le paludisme :

Les principaux mécanismes seraient soit l'inactivation enzymatique ou la dégradation du médicament (8) soit une altération du site de fixation du médicament (9) ou soit un éfflux actif du médicament. Selon Borst et Ouellette, à ceux ci s'ajoute l'altération du transport du médicament (10).

□ La résistance aux antimétabolites

Elle serait gouvernée par un gène situé sur le chromosome 4. Des mutations seraient à la base de la diminution de l'affinité de l'enzyme DHFR pour la pyriméthamine suite à la modification de sa structure (11) .

Des mutations ponctuelles au niveau de l'enzyme cible de la sulfadoxine, la DHPS, ont été également impliquées dans la résistance in vitro à ce médicament (12)

Au Mali une étude réalisée par **DOUMBIA** en 2000 montrait un taux de résistance de 15,9% à Sotuba contre 2,6% à Donéguébougou.(13)

□ La résistance à la chloroquine.

En 1959 Young et Moore signalèrent l'échec de la chloroquine dans le traitement d'une infestation à *P.falciparum* en Colombie.

En Afrique le premier cas de résistance fut constaté au Kenya chez un touriste européen.

Au Mali les premiers cas de résistance furent signalés en 1987 chez des expatriés français ayant séjourné au Mali ; et les premiers cas chez les autochtones ont été décrits en 1989 à Safo, par Camara et al (14) qui observèrent une résistance globale de 29,03% dans une étude de test in vivo de 28 jours sur 31 épreuves validées.

Les gènes supposés responsables sont: Pfmdr, le CG2, le PfCRT

1. **Le pfmdr 1 :** dont le gène est sur le chromosome 5 serait impliqué dans la modification du transport trans-membranaire de la chloroquine (15).
2. **Le CG 2 :** Par des méthodes de génie génétique, Wellems et al (16) montrèrent que le Pfmdr2 n'était pas associé à la chloroquine résistance. Ils localisèrent un autre sur le chromosome 7 dénommé CG2. Ce même groupe découvrit le gène PfCRT responsable de la mutation K76T sur ce gène.

2-2 RAPPELS SUR LE MEDICAMENT **ET LE CONTROLE DE QUALITE :**

2-2-1 La définition du médicament :

Le produit pharmaceutique ou 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 organiques.

2-2-2 Médicament générique :

C'est un médicament identique par sa composition, sa forme pharmaceutique et son dosage unitaire à un médicament déjà présent sur le marché et commercialisé sous sa dénomination commune internationale seule (**générique vrai**) suivi ou non du nom du fabricant ou une dénomination spéciale (**générique de marque**), protégé par le droit de marques.(17)

2-2-3 Dénomination commune internationale :

Selon l'OMS, c'est le nom reconnu à l'échelle mondiale pour désigner chaque substance pharmaceutique en substitution à son nom chimique rarement simple (17)

2-2-4 L'efficacité :

Un médicament efficace est celui qui produit les effets pour lesquels il a été administré (18).

2-2-5 La Sécurité :

Un médicament est doué de sécurité lorsqu'il ne provoque pas de toxicité même s'il est administré à forte dose et pendant une longue période. Cependant le risque de produit toxique ne peut être totalement éliminé pour un médicament donné (18).

2-2-6 La sélectivité :

Un médicament sélectif peut être défini comme étant celui qui induit uniquement la réponse pour laquelle il a été administré.

Cependant il est difficile qu'un médicament soit complètement dénué d'effets adverses (18).

2-2-7 La qualité :

Telle que définie par Académie of Pharmaceutical Sciences (19) :

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

- qu'il contienne cette quantité dans chaque dose unitaire ;
- qu'il soit exempt de substances étrangères ;
- qu'il maintienne son dosage, sa biodisponibilité thérapeutique, son apparence jusqu'à l'utilisation ;
- qu'après administration, il libère le principe actif avec une entière bio- disponibilité (19).

2-2-8 Définition du contrôle de qualité :

Tel que défini par les bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques (B.P.F), le contrôle de la qualité est la partie des BPF qui concerne l'échantillonnage, l'établissement des spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières ne sont pas libérées en vue de leur utilisation, ni les produits finis, en vue de la vente ou de la distribution avant que leur qualité ait été jugée satisfaisante.

Le contrôle de qualité est une activité de l'entreprise qui a pour mission d'accepter (ou refuser) un lot de médicament en l'autorisant ainsi à quitter l'entreprise pour parvenir à ses différents utilisateurs (20).

2-2-9 Autorisation de mise sur le marché (AMM) :

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 clinique , le conditionnement , la durée de conservation et l'étiquetage.

2-2-10 Bio-disponibilité, Bio-équivalence :

Les épreuves de dissolution in vitro doivent être appliquées systématiquement aux médicaments en DCI conformément aux normes de pharmacopées (21)

L'étude de bio-disponibilité permet de contrôler les facteurs susceptibles d'affecter l'absorption du principe actif tels : la méthode de fabrication, la dimension et la forme des particules du principe actif et aussi des excipients dont : les diluants, les liants, les désintégrants, les lubrifiants et les agents enrobants. (22)

2-2-11 La stabilité :

Le terme stabilité appliqué à un médicament a trait au laps de temps qui commence à partir de la date de fabrication et durant lequel le composé continue à correspondre aux spécifications relatives à la monographie portant sur l'identité, la teneur en principe actif, la qualité et la pureté. D'autres composantes comme l'aspect apparent du produit et sa date de péremption sont à prendre en compte.

Elle permet de contrôler l'influence des paramètres liés aux conditions de stockage : la température, la lumière, l'aération, l'humidité et la nature des matériaux de conditionnement (22).

2-2-12 Le système OMS de certification :

Il permet de garantir la qualité des médicaments sur le marché international. Le système se compose de trois certificats.

1°) Le certificat de produit pharmaceutique qui informe sur le statut d'AMM, sur le respect des bonnes pratiques de fabrication(BPF) et sur la nature de l'information jointe.

2°) La déclaration concernant le statut d'AMM indique uniquement si les produits font l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans le pays exportateur. Elle a pour objectif de faciliter le tri lors des appels d'offre internationaux.

3°) Le certificat de lot. La certification du lot incombe au fabricant, sauf cas particulier. Le certificat de lot doit mentionner les spécifications du produit final au moment de la mise en circulation du lot ainsi que les résultats d'une analyse complète du lot en question (23).

2-3 CARACTERISTIQUES DES PRINCIPES ACTIFS

2-3-1 La Pyriméthamine :

2-3-1-1 Structure

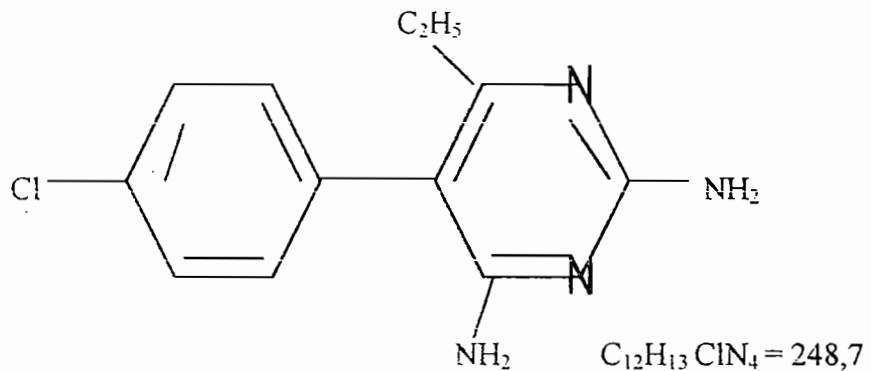


Figure 4 : Structure de la Pyriméthamine (24)

5-(4-Chlorophenyl)-6-éthyl pyrimidine-2,4-diamine

2-3-1-2 Propriétés

Poudre blanche cristalline, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol et dans le Chloroforme.

Soluble dans les solvants acides à chaud.

Constante de dissociation $pK_a = 7$ à 20 degrés Celsius

Point de fusion = 238 - 242°C

Spectre Ultra violet : $\lambda_{max} = 272$ nm en milieu acide (HCl 0,01 N).

La figure ci-dessous représente le spectre de la pyriméthamine

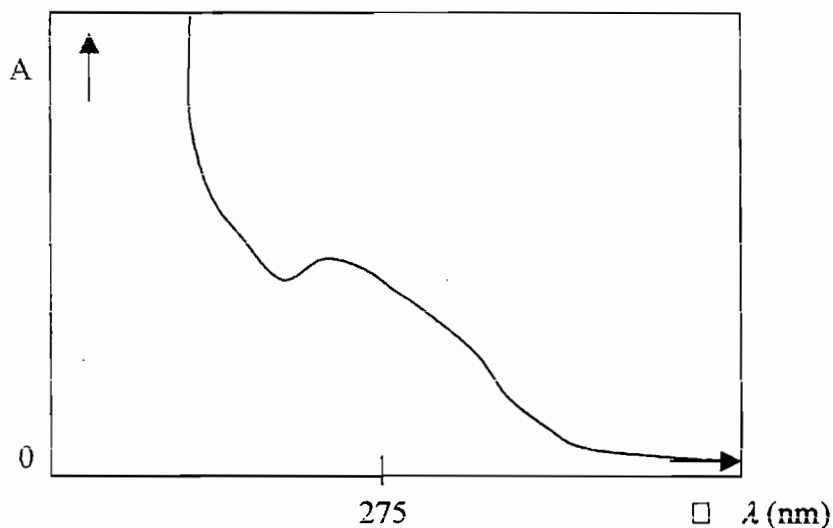


Figure 5 : spectre Ultra violet de la pyriméthamine de référence (24)

A = Absorbance

λ = longueur d'onde

2-3-2 La Sulfadoxine :

2-3-2-1 Structure :

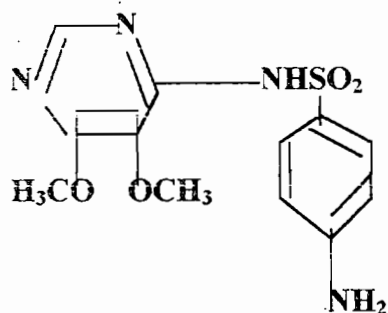


Figure n° 6 : Structure de la sulfadoxine (24).

N¹- (5,6 – diméthoxypyrimidin-4 yl) sulphanilamide

$C_{12}H_{14}N_4O_4S = 310,3$

2-3-2-2 Propriétés :

Poudre blanche cristalline. La norme de la poudre sèche pure est de 99 à 101%. Très faiblement soluble dans l'eau, faiblement soluble dans l'éthanol et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'éther.

Point de fusion 197 à 200°C

Spectre ultra violet : maximal à 272 nm en milieux alcalins (NaOH 0,01N)

La figure ci-dessous représente le spectre de la sulfadoxine de référence en milieu alcalin (24)

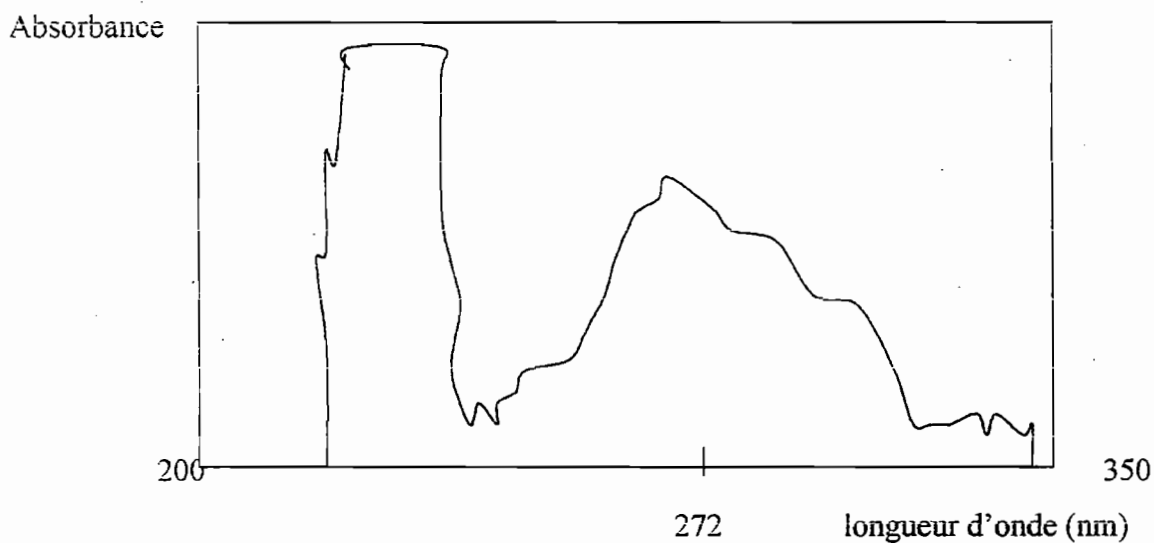
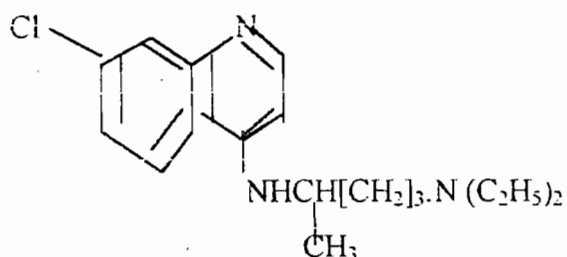


Figure 7 : Spectre de la sulfadoxine de référence en milieu alcalin : NaOH 0,01N (24)

2-3-3-1 Structure :**Figure 8 :** Structure de la Chloroquine (24).

7-Chloro-4-(4-diéthylamino-1-méthylbutylamino) quinoleine

$C_{18}H_{26}ClN_3 = 319.9$

2-3-3-2 Propriétés :

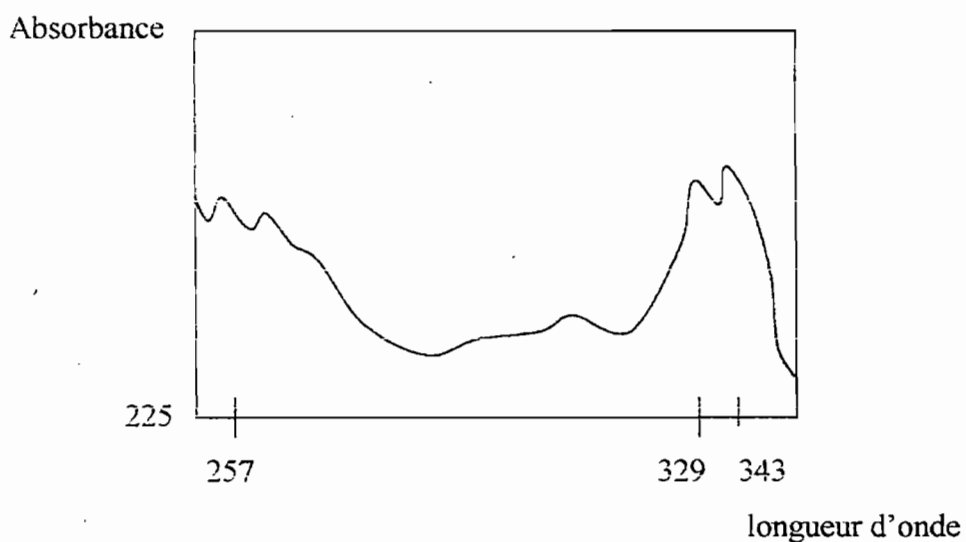
La chloroquine base est une poudre cristalline jaunâtre, très peu soluble dans l'eau, soluble dans le Chloroforme et l'éther.

Point de fusion = 87 à 92°C

La norme de la poudre sèche pure est de 98 à 102%.

La figure ci-dessous représente le spectre de la chloroquine base en milieu acide : HCl 0,01N.

(24)

**Figure 9 :** spectre de la Chloroquine de référence en milieu acide : HCl 0,01 N (24)

La chloroquine est utilisée sous forme de sels de sulfate et de phosphate.

Chloroquine phosphate : $C_{18} H_{26} ClN_3, 2H_3PO_4 = 515 \text{ g}$

Soluble dans l'eau dans un rapport 1/4. Très faiblement soluble dans l'éthanol, insoluble dans le chloroforme et l'éther.

Point de fusion = 197°c

Chloroquine sulfate : $C_{18} H_{26} ClN_3, H_2SO_4, H_2O = 436 \text{ g}$

Soluble dans 1/3 d'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol et l'acétone. Constante de dissociation Pka 8,4.

2-4 TECHNIQUES GENERALES D'ANALYSE

2-4 -1 Techniques utilisées pour l'analyse de Sulfadoxine / Pyriméthamine :

2-4-1-1 Examen Visuel :

Cette étape est primordiale et décisive. Son établissement constitue une procédure de pré -screening. A elle seule, l'inspection visuelle peut permettre de détecter des médicaments contrefaits ou détériorés (22) .

Elle consiste à vérifier :

- la nature, la couleur du matériel et du matériau de conditionnement du produit ;
- le style, la couleur de l'écriture et du label (insigne) imprimés sur la boîte de conditionnement, sur la notice, sur les plaquettes et sur les comprimés pour les conteneurs à doses unitaires multiples ou simples ;
- la couleur, l'aspect, la forme et la dimension des comprimés, des blisters, des strips et des boîtes de conditionnement à doses unitaires multiples ou simples,
- la validité de la date de péremption du produit (25).

2 -4-1-2 Uniformité de masse :

- Peser individuellement 20 comprimés prélevés au hasard et déterminer le poids moyen.

Le poids moyen de deux au plus des 20 comprimés peut s'écarter du poids moyen de plus ou moins 5% mais le poids d'aucun des comprimés ne peut s'écarter du plus du double de ce pourcentage. Pour les gélules et les capsules, déterminer le poids de la gélule ou de la capsule pleine.

- Peser les gélules ou les capsules vides, puis déterminer le poids moyen de la poudre

PM = somme P/20

PM = somme P (CP-CV)/20, avec

CP = poids de la capsule pleine.

CV = poids de la capsule vide.

PM = poids moyen de la poudre contenue dans la capsule

Tableau n°1 : Uniformité de masse des préparations présentées en unité de prise :

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecartés limités en pourcentage de la masse moyenne
Comprimés non enrobés	- 80 mg ou moins	10
	- Plus de 80 mg et moins de 250 mg	7,5
	- 250 mg ou plus	5
Capsules	- Moins de 300 mg	10
	- 300mg ou plus	7,5
Poudres pour préparations injectables*	Plus de 40mg	10

* Si la masse est inférieure ou égale à 40mg l'essai d'uniformité de masse ne s'effectue pas (26).

2-4-1-3 – Test de dissolution :

Il est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes solides dont les comprimés et les capsules dans des milieux appropriés.

Il consiste à mettre la forme solide en entier dans un volume de solvant spécifique, pendant un temps donné avec un nombre de tour de rotation par minute fixé pour les palettes d'agitation selon la monographie, puis à déterminer le taux de dissolution à l'aide d'une méthode de dosage.

Il permet en outre de :

- vérifier l'uniformité du procédé de fabrication d'un lot.
- vérifier que la vitesse de libération du principe actif reste constante au cours du stockage.
- contrôler la distribution de la taille des particules, l'état d'hydratation, la forme cristalline des principes actifs à l'état solide.
- vérifier certaines propriétés de la préparation telles : la teneur en eau, la résistance à l'écrasement des comprimés, l'intégrité de l'enveloppe des gélules et l'enrobage des comprimés (27).
- Milieu : phosphate tampon de pH 6,8.
- Nombre de rotations par minute : 75
- Temps : 30 minutes

Procédure : Déterminer la quantité de Sulfadoxine et de Pyriméthamine dissoute dans le solvant

Normes de l'USP : pas moins de 60 % de $C_{12}H_{14}N_4O_4S$ (Sulfadoxine) et pas moins de 60 % de $C_{12}H_{13}ClN_4$ (Pyriméthamine)

2-4-1-4 Test de désintégration :

Les comprimés, placés dans l'eau maintenue à 37°C doivent se désintégrer avant 30 minutes.

C'est une méthode de pré-sélection des médicaments à soumettre à d'autres analyses plus approfondies (25).

2-4-1-5 Identification par réaction colorée :

L'identification de la Sulfadoxine/Pyriméthamine peut se faire selon les méthodes de réaction colorée, de spectrophotométrie ou de CCM

- A l'échantillon ajouter une petite quantité de diméthylamino-4-benzaldéhyde.
- 2 ml de méthanol
- Ajouter 2 ml d'eau, mélanger.
- Ajouter une goutte d'acide sulfurique 65 % et agiter le tube à essais (28).

Une coloration orange est instantanément produite suivie de formation de cristaux oranges.

2-4-1-6 Identification par spectrophotométrie :

□ Sulfadoxine,

- Milieu basique, λ_{max} (longueur d'onde où apparaît la D O la plus élevée) = 272 nm

□ Pyriméthamine :

Milieu acide ; λ_{max} = 272 nm

2-4-1-7 Identification par Chromatographie sur couche mince (CCM).

Elle est basée sur la différence de répartition d'un soluté entre une phase mobile et une phase stationnaire.

La phase stationnaire est constituée d'une fine couche de substance séchée (gel de silice, d'alumine ou de cellulose etc.) déposée sur un support de plaque de verre ou d'aluminium (29).

La phase mobile est constituée d'un solvant ou d'un mélange de solvants qui migre le long de la plaque. Cette migration s'effectue dans une chambre à chromatographie qui est généralement en verre afin de permettre une visualisation de la progression du solvant.

La détection des produits peut s'effectuer de plusieurs façons :

- soit, on pulvérise un réactif adéquat.
- soit, on utilise des plaques pré imprégnées avec un indicateur de fluorescence. Là où se trouvent les substances, il apparaît une tache intense sous lumière U.V.

Lorsqu'on utilise la CCM pour identifier un produit, on peut comparer le chromatogramme obtenu avec la solution du produit à examiner avec celui obtenu avec la solution étalon du même produit.

Si on obtient le même tracé dans les deux cas on peut supposer qu'il s'agit du même produit.

Il est pratique également de définir le R_f qui correspond au rapport de la distance parcourue par la substance sur la distance parcourue par la phase mobile (front de migration) ; la mesure s'effectuant à partir du point de dépôt .

A - Milieu d'extraction de la Sulfadoxine/pyriméthamine : méthanol

B- Solution mère de l'étalon :

- Moudre un comprimé à 500/25 mg de Sulfadoxine/Pyriméthamine.
- Récupérer la poudre en entier dans une fiole avec 20 ml de méthanol
- Fermer la fiole et agiter pendant 3 minutes
- Laisser reposer la solution pendant 5 minutes jusqu'à décantation
- Etiqueter la fiole "solution mère"

a) Solution de standard contenant 100 % de principe actif : (6,25 / 0,3125 mg par litre).

Pipeter dans une fiole à 10 ml

- 1 ml de solution mère de l'étalon
- 3 ml de méthanol

Fermer, agiter et étiqueter

b) Solution de standard contenant 80 % de principe actif (5 mg sulfadoxine et 0,25 mg pyriméthamine par ml)

Pipeter dans une fiole à 10 ml

- 1ml de la solution mère du standard
- 4 ml de méthanol

Fermer, agiter et étiqueter

C – Solution mère de l'échantillon :

Sulfadoxine / Pyrimathamine à 25/1,25 mg par ml de solution (procédure avec un comprimé de 500 + 25 mg)

- Moudre un comprimé et récupérer la poudre en entier par lavage avec 20 ml de méthanol dans une fiole :
- fermer, agiter pendant 3 minutes
- laisser décanter la solution pendant 5 minutes puis étiqueter.

D – Solution de travail de l'échantillon :

Solution de Sulfadoxine/ Pyriméthamine (6,25 / 0,3125 mg par ml)

Pipeter dans un flacon :

- 1 ml du surnageant de la solution mère de l'échantillon
- 3 ml de méthanol

Fermer, agiter et étiqueter.

E – Préparation de la Chambre de Développement :

- pipeter dans la chambre de développement 15 ml d'éthyle acétate
- ajouter 5 ml de méthanol
- fermer et agiter
- doubler la paroi de la chambre avec du papier filtre

Attendre 15 minutes pour la saturation de la chambre, utiliser ce temps pour faire les spots:

F – Spotage :

- tracer une ligne de départ à 1,5 cm de la bordure de la plaque à chromatographie
- déposer 2µl de chaque solution de référence (100 % et 80 % de l'étalon).
- déposer 2 µl de solution de travail de l'échantillon entre le spot de 80 % et celui de 100 %.

Attendre le séchage des spots.

- vérifier l'uniformité des spots avec la lumière UV 254 nm

G – Développement :

- placer la plaque chargée dans la chambre de développement et fermer
- attendre que le solvant migre les $\frac{3}{4}$ de la longueur de la plaque (environ 15 mm)
- enlever la plaque
- marquer le front du solvant avec un crayon de papier
- sécher à l'air ou à l'aide de plaque chauffante.

H – Détection :

Observer la plaque avec la lumière UV254 nm. Comparer l'intensité des spots et la distance parcourue par l'échantillon à celles de la substance de référence (25).

N.B : Si l'intensité du spot est inférieure à celle de la solution de référence à 80 %, il y a suspicion de sous dosage du produit.

Si les distances ne sont pas les mêmes, il existerait un problème d'identité du produit.

2-4-1-8 Dosage spectrophotométrique de la sulfadoxine/pyriméthamine:

- Le dosage spectrophotométrique de la sulfadoxine se fait en milieu basique à 272 nm (24)
- Dosage spectrophotométrique de la pyriméthamine.

Vue sa faible proportion dans le comprimé 25 mg (par rapport à 500 mg de sulfadoxine), son dosage nécessite une extraction.

Solution Témoin : Dans une fiole jaugée de 50ml, introduire une quantité de poudre pure de pyriméthamine correspondant à 5mg. Compléter au volume avec une solution de HCl 0,05N Agiter

Solution Essai : Déterminer le poids moyen d'un comprimé (PM).

Broyer finement un comprimé.

Dans une fiole jaugée de 50ml, introduire une quantité de poudre de comprimé (PE) exactement pesée, correspondant à environ 5 mg de pyriméthamine ;compléter au volume avec la solution d'HCl 0,05 N.

- Agiter pendant 15 mn.
- Introduire dans une ampoule à décanter de 100 ml, 10 ml exactement mesurés de la solution précédente.
- Ajuster le pH à 12,5 avec la solution de NaOH à 60 %.
- Extraire par 2 fois 20 ml de diéthyl éther.
- Rassembler les phases étherées dans une deuxième ampoule à décanter.
- Laver par 2 x 10 ml de solution de soude 0,01 N.
- Epuiser la phase étherée par 2 x 20 ml de solution HCl 0,05 N.
- Rassembler les deux phases acides dans une fiole jaugée de 50 ml et compléter au volume avec la solution HCl 0,05 N, agiter.
- Mesurer l'absorbance à 272 nm contre la solution de HCl 0,05 N

NB: L'absorbance est égale à 320 plus ou moins 10

Multiplier la DO trouvée par $\frac{1}{2}$ (coefficient de dissolution) car la dissolution est 1 mg /50 ml au lieu de 1 mg/100 ml (30).

2-4-2 Techniques utilisées pour l'analyse de la chloroquine :

Les techniques d'examen visuel, d'uniformité de masse, de test de dissolution et de désintégration pour l'analyse de la sulfadoxine/pyriméthamine sont les mêmes utilisées pour celle de la chloroquine.

2-4-2-1 La CCM :

A- Milieu d'extraction

Le milieu d'extraction est l'eau

B- Préparation de la solution témoin :

elle doit contenir 5 mg de chloroquine phosphate de référence par ml d'eau.

- a une quantité de poudre de 250 mg de chloroquine phosphate de référence, ajouter 50 ml d'eau.
- fermer et agiter pendant 3 minutes.
- laisser décanter la solution pendant 5 minutes.
- étiqueter.

C- Préparation de la solution témoin de travail 100 % = 2,5 mg/ml :

- pipeter dans un flacon :
2 ml de solution claire de la solution mère témoin.
2 ml d'eau.
- fermer, agiter et étiqueter.

D- Préparation de la solution témoin de travail 80 % = 2 mg/ml.

- pipeter dans un flacon :
2 ml de solution claire de solution mère témoin
3 ml d'eau
- fermer, agiter et étiqueter.

E- Solution mère d'essai (de l'échantillon) : 5 mg/ml

a une quantité de poudre contenant 250 mg, ajouter 50 ml d'eau.

- fermer, agiter pendant 3 minutes
- laisser décanter pendant 5 minutes.
- étiqueter.

E- Solution d'essai: 100 % = 2,5 mg/ml :

- pipeter dans un flacon :
2 ml de solution claire de solution mère d'essai,
2 ml d'eau.
- fermer, agiter et étiqueter

G- Préparation de la Chambre de Développement :

- pipeter dans la chambre 20 ml de méthanol, 5 ml d'éthylacetale, 0,5 ml de solution concentrée d'ammoniac.
- fermer et mélanger.
- ligner la paroi de la chambre avec du papier filtre.
- attendre 15 mn.
- charger la plaque.
- développement : environ 20 mn
- sécher, détecter à l'uv 254 nm.

2-4-2-2 Identification par spectrophotometrie :

Les λ_{max} en milieu acide = 257 ; 329 et 343 nm (29)

2-4-2-3 Dosage de la chloroquine par spectrophotometrie :

L'absorbance se mesure à 343 ou 329 ou 257 nm.

La norme = (93 à 107 %) (22)

2-4-2-4 Dosage Chimique de la chloroquine :

Peser 10 comprimés, déterminer la masse moyenne et pulvériser au mortier.

Prélever une prise d'essai exactement pesée correspondant à environ 200 mg de phosphate de chloroquine.

- Ajouter 30 ml d'acide acétique glacial R et agiter en chauffant éventuellement pour obtenir la dissolution.
 - Refroidir éventuellement, ajouter 10 ml de dioxane R.
 - Titrer par l'acide perchlorique anhydre en présence de solution de naphthol benzéine R.
 - Calculer la teneur en phosphate de chloroquine par comprimé de masse moyenne.
- 1 ml d'acide perchlorique 0,1 N correspond à 25,79 mg de $C_{18}H_{32}ClN_3O_8P_2$.

NB : Le dioxane peut être remplacé par le chlorure d'éthylène (31)

2-4-2-5 Test de dissolution appliquée à la chloroquine :

Milieu aqueux (900 ml)

Nombre de rotation par minute 100.

Durée : 45 minutes.

3 - TRAVAUX PERSONNELS :

3-1 METHODOLOGIE :

3-1 -1 Type d'étude :

Une étude prospective qui s'est déroulée à Bamako sur une période allant de janvier 2000 à janvier 2001

3-1-2 Lieu d'étude :

L'étude a été effectuée au Laboratoire National de la Santé à Bamako au Mali

3-1-3 Echantillonnage :

L'échantillonnage a porté sur:

- la chloroquine comprimé et sirop en générique de marque et DCI
- la Sulfadoxine/Pyriméthamine comprimé en générique de marque et DCI

Les Prélèvements ont été effectués dans :

- le District de Bamako,
- la région de Ségou : Ségou ville, Niono, Markala, San, Bla
- la région de Koulikoro : Koulikoro ville, Dioïla, Fana
- la région de Mopti : Mopti ville,
- la région de Sikasso : Sikasso ville, Bougouni, Koutiala.

Les prélèvements ont été faits suivant la chaîne de distribution des médicaments à savoir :

- les grossistes importateurs de médicaments,
- les officines,
- les hôpitaux et les centres de santé secondaires,
- les dépôts,
- le marché illicite : Marché, Boutique d'articles divers, Vendeurs de rue,
- les domiciles.

Tous les échantillons prélevés étaient étiquetés et codifiés.

Ce code comportait :

la date de prélèvement, le lieu de prélèvement, la quantité prélevée, le nom du produit, la forme galénique, le n° de lot, le dosage en principe actif (en sels ou en base), la date de péremption, le laboratoire de fabrication.

3-1-4 Techniques d'analyse :

Pour plus de commodité, nous avons préféré les regrouper dans la première partie de notre travail : généralités.

3-1-5 Le matériel utilisé

a) Appareillages :

- Dissolutest Prolabo à 8 postes.
- Spectrophotomètre model 7800 UV /VIS, Computer monitor 80
- Appareil à désintégrer Pharma test , PTZ-E , verre-labo Mula.
- Détecteur à UV
- Balance sensible au millième près, METTLER , maximum=110g
- Agitateur électrique
- Plaque chauffante
- Chronomètre

b) Equipements :

- Pilon
- Mortier
- Feuille d'aluminium
- Spatules
- Becher avec une capacité de 50 à 100 ml
- Pipettes graduées de : 1ml, 2ml, 5ml, 10ml, 20ml.
- Micros capillaires de 2 μ l
- Stylo
- Etiquettes collantes
- Plaques à chromatographie imprégnée de gel de silice 60F254.
- Jarre de chromatographie
- Papier filtre
- Paire de ciseaux
- Fioles jaugées de 10ml, 50ml, 100ml, 2000ml
- Burettes graduées
- Gants, masques, verres à porter
- Ampoule à décanter de 100ml
- Résine échangeuse d'ions

c) Réactifs

- Eau purifiée par échange d'ions
- Solution d'ammoniaque concentrée
- Méthanol
- Ethyl acétate
- (Diméthyl amino) 4 benzaldéhyde pour analyse
- Acide sulfurique 65%
- Acide Chlorhydrique pur
- Acide acétique glacial R
- Dioxane R
- Acide perchlorique anhydre
- Naphtol benzéine R
- NaOH solution
- Diéthyl éther
- Référence de Chloroquine
- Référence de Sulfadoxine/Pyriméthamine

3-1-6 Normes de conformité :

Les normes étaient celles de la Pharmacopée internationale, des Pharmacopées française et américaine.

3-1-7 Traitement des données :

le traitement des textes s'est effectué avec le logiciel Word

Les résultats des analyses ont été traités avec le logiciel EXCEL. Ils sont présentés sous forme de tableaux et figures comprenant des dénombrements ou des pourcentages.

3-2- RESULTATS :

3-2-1 Répartition des échantillons :

Les échantillons ont été répartis suivant :

- l'origine du fabricant
- la présentation commerciale
- le lieu de prélèvement
- la forme galénique
- le conditionnement
- la production locale et l'importation
- le secteur de prélèvement

3-2-1-1 Répartition des échantillons suivant la désignation :

Le tableau ci-dessous indique le résultat.

Tableau n° 2 : Répartition des échantillons suivant la désignation

Désignation	Nombre
Chloroquine comprimé	105
Chloroquine sirop	71
Sulfadoxine/pyriméthamine comprimé	47
Total	223

La Chloroquine comprimé est la plus représentée avec 47 % du total.

La figure ci-dessous représente le pourcentage suivant la désignation

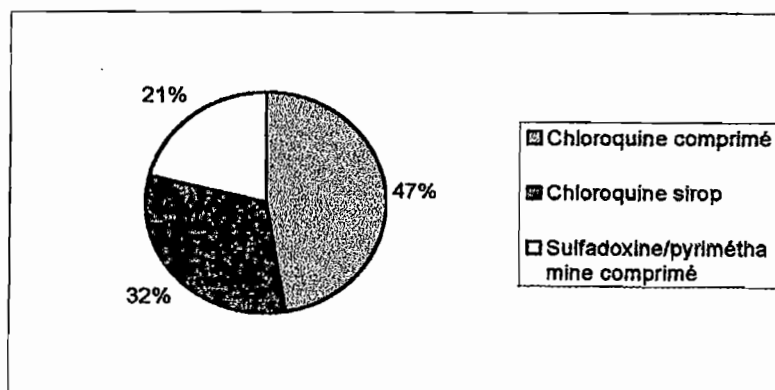


Figure n° 10 : Pourcentage des échantillons suivant la désignation.

3-2-1-2 Répartition des échantillons suivant la présentation commerciale :

Les échantillons étaient constitués de médicaments en DCI : dénomination commune internationale et de générique de marque.

Sur 223 échantillons 35 étaient en génériques de marque et 188 en DCI :

- **les génériques de marque :**

- 12 Malandrin : Chloroquine phosphate 250 mg en boîte de 10

Le pays d'origine est le Nigeria

- 1 Malaery : Chloroquine phosphate 250 mg en boîte de 10 gélules fabriqué par Essentia en Belgique

- 1 Fraquin: chloroquine phosphate 250 mg en boîte de 10 gélules fabriqué par Medial (Belgique)

- 21 Maloxine : Sulfadoxine/pyriméthamine (500/25 mg).

Les marques de Maloxine provenaient de l'Inde ou de l'Angleterre.

La première est distribuée par Exphar et fabriquée par Gracure pharma avait une autorisation de mise sur le marché au Mali tandis que celle provenant de l'Angleterre (Britlodge) n'en avait pas.

Toutes les molécules de Maloxine prélevées sur le marché illicite portaient la marque de Gracure Pharma / Exphar.

Des molécules de Maloxine de Britlodges (sans visa au Mali) ont été prélevées dans le circuit officiel notamment dans des officines.

Les résultats de la répartition des échantillons sont dans le tableau et sur la figure ci-dessous.

Tableau n° 3 : Répartition des échantillons suivant la présentation commerciale

Présentation Commerciale	Nombre
Générique de marque	35
DCI	188
Total	223

Les présentations commerciales en DCI ont été les plus représentées avec 84,30 % des échantillons.

La figure ci-dessous donne le pourcentage des échantillons suivant la présentation commerciale.

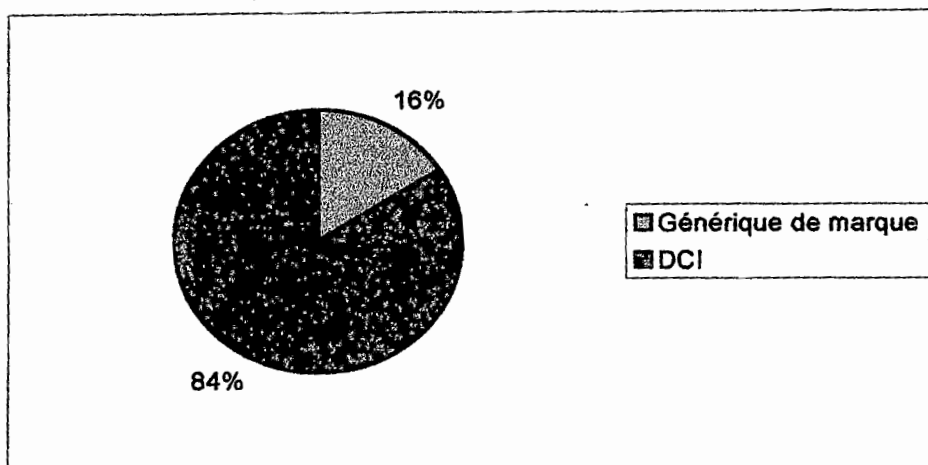


Figure n° 11: pourcentage des échantillons suivant la présentation commerciale

3-2-1-3 Répartition des échantillons suivant la production locale et l'importation :

Les résultats se trouvent dans le tableau et sur la figure ci-dessous

Tableau n° 4 : Répartition des échantillons suivant la production locale et l'importation

Production	Nombre
Locale (UMPP)	111
Importée	112
Total	223

UMPP : Usine malienne de produits pharmaceutiques.

50,22 % des échantillons étaient produits à l'extérieur du Mali

49,78 % des échantillons étaient produits au Mali

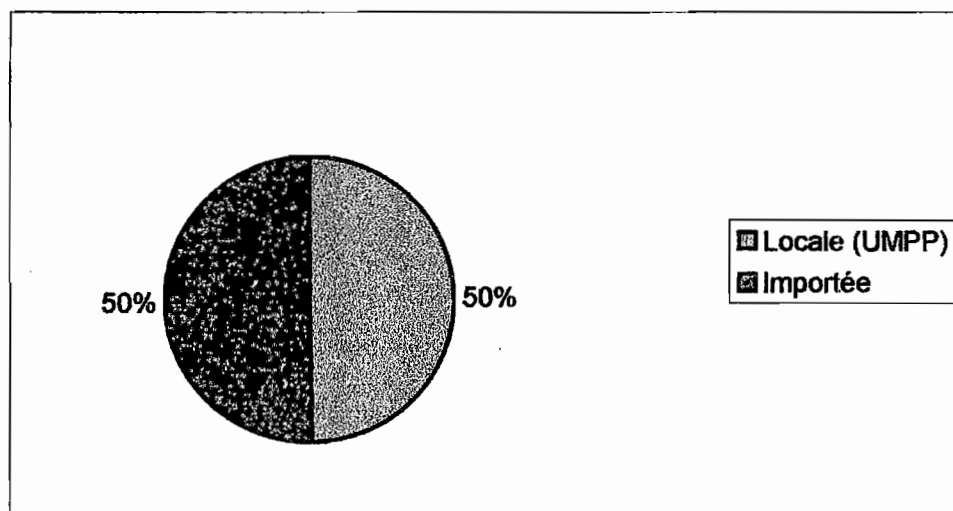


Figure n°12 : Pourcentage des échantillons suivant la production locale et l'importation

3-2-1-4 Répartition des échantillons suivant l'origine du fabricant :

Le tableau et la figure ci-dessous indiquent la répartition des échantillons suivant l'origine du fabricant

Tableau n° 5 : Répartition des échantillons suivant l'origine du fabricant

Groupes	Nombre
Groupe I : Afrique	155
Groupe II : Asie	35
Groupe III : Europe	33
Total	223

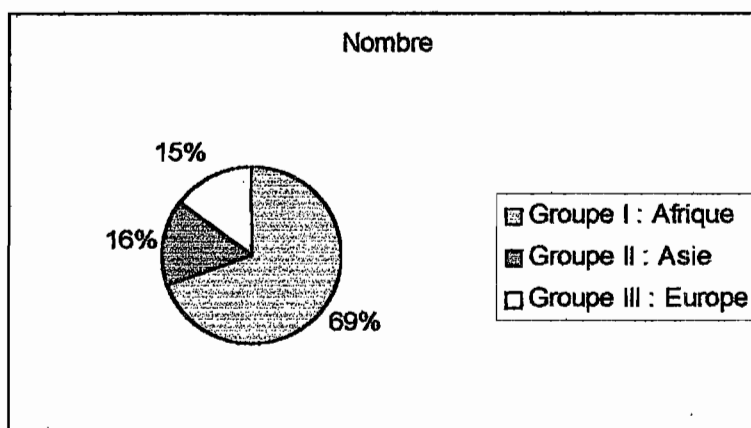


Figure 13 : Pourcentage suivant l'origine du fabricant

Remarque : les pays d'origine des fabricant ont été groupés en continents

Groupe I : Afrique : Mali, Egypte, Nigeria, Niger, Sénégal, Ile Maurice

Groupe II : Asie : Inde, Chine

Groupe III : Europe : France, Belgique, Hollande, Angleterre, Malte.

3-2-1-5 Répartition des échantillons suivant le lieu de prélèvement :

Les lieux de prélèvement sont les suivants :

□ **District de Bamako :**

- 4 Centres de Santé Communautaire (CSCOM)
- 10 Officines privées
- Demandes d'AMM
- Inspection Nationale de la Santé
- 2 Centres hospitaliers universitaire (Hôpital Gébrél Touré et Hôpital du Point G)
- Domiciles
- Magasin de stockage UMPP
- 15 Vendeurs ambulants

□ **Région de Ségou :**

* **Ségou Ville :**

- 9 Officines privées
- 1 Hôpital: Hôpital Nianankoro Fomba
- 1 dépôt répartiteur du Cercle du Centre de Santé
- 1 dépôt de Vente du Centre de Santé
- 1 Centre de Santé privé
- 1 Magasin PPM

* **San :**

- 2 Officines privées
- 1 Centre de Santé
- 1 dépôt répartiteur du Cercle du Centre de Santé
- 1 Centre de Santé privé catholique

* **Bla :**

- 1 dépôt répartiteur du cercle
- 1 Centre de Santé
- 1 Officine

* **Niono :**

- 1 Magasin DRC
- 1 Centre de Santé
- 3 Officines
- 1 dépôt privé

* Markala :

1 Magasin dépôt répartiteur du Cercle

- 2 Officines privées
- 1 dépôt privé

□ Région de Koulikoro :* Koulikoro Ville :

- 1 Centre de Santé

* Dioïla :

- 1 Centre de Santé
- 1 dépôt répartiteur du Cercle
- 3 dépôts privés

* Fana :

- 1 dépôt répartiteur du Cercle
- 1 Centre de Santé
- 1 Officine privée
- 2 dépôts privés

□ Région de Mopti :* Mopti Ville :

- 5 Officines privées
- 1 Magasin PPM
- 1 Hôpital: Hôpital Sominé Dolo
- 1 dépôt répartiteur du Cercle
- 1 Centre de Santé
- 5 Vendeurs illicites

□ Région de Sikasso* Sikasso Ville

- 1 Magasin dépôt répartiteur du cercle
- 1 Magasin PPM
- 1 Centre de Santé
- 1 dépôt privé
- 5 Officines privées
- 2 Domiciles

* Bougouni :

- 1 dépôt répartiteur du Cercle
- 3 Officines privées
- 2 Vendeurs ambulants

* Koutiala

- 1 Magasin PPM
- 6 Officines privées
- 1 dépôt privé
- 5 Vendeurs ambulants
- 3 domiciles

Le tableau ci-dessous comporte le récapitulatif de la répartition des échantillons suivant le lieu de prélèvement

Tableau n°6 : Récapitulatif de la répartition des échantillons suivant le lieu de prélèvement

Lieu de prélèvement		Nombre d'échantillons
Bamako	District	54
Koulikoro	Koulikoro ville	1
	Dioïla	11
	Fana	8
	Total	20
Mopti	Ville	20
Ségou	Ville	45
	Bla	8
	San	20
	Niono	13
	Markala	8
	Total	94
Sikasso	Sikasso	15
	Bougouni	10
	Koutiala	10
	Total	35
TOTAL		223

La figure ci-dessous donne le pourcentage des échantillons suivant le lieu de prélèvement.

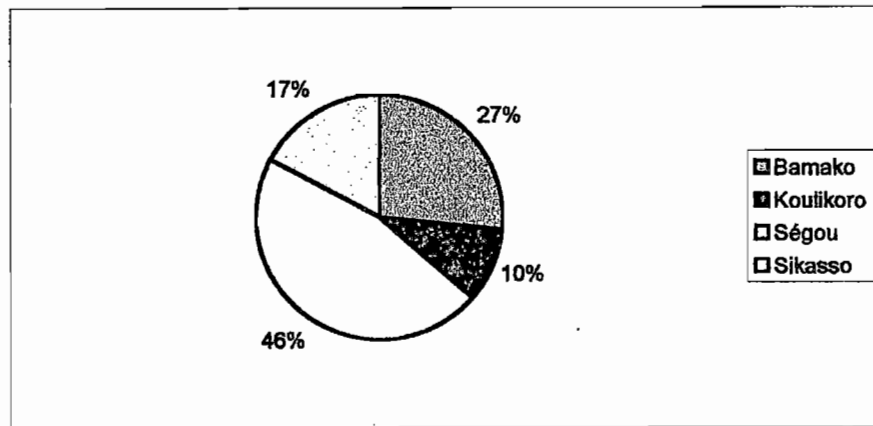


Figure n°14 : Pourcentage des échantillons suivant le lieu de prélèvement

3-2-1-6 Répartition des échantillons suivant le secteur de prélèvement :

Nous avons réparti les secteurs par région pour ensuite faire le récapitulatif.

La répartition des échantillons suivant le secteur de prélèvement et par région est la suivante.

□ District de Bamako :

*** Secteur public :**

- Deux appels d'offre : A.O n° 04 / 99- PPM et A.O n° 05 / 99 -PPM
- Deux Centres hospitaliers universitaires: Hôpital Gabriel Touré et Hôpital du Point G
- Une usine (Magasin de stockage UMMP)

*** Secteur privé :**

- 4 Centres de Santé communautaires (CSCOM)
- 10 Officines privées
- 3 Grossistes: Africa Lab, Copharma S.A, Laborex

*** Secteur parallèle :**

- 12 Vendeurs

*** Domiciles**

- 3 Domiciles

Le tableau ci-dessous indique la répartition des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Bamako.

Tableau n°7: Répartition des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Bamako.

Secteur de prélèvement	Nombre d'échantillons
Secteur public	14
Secteur privé	21
Secteur parallèle	15
Domicile	4
TOTAL	54

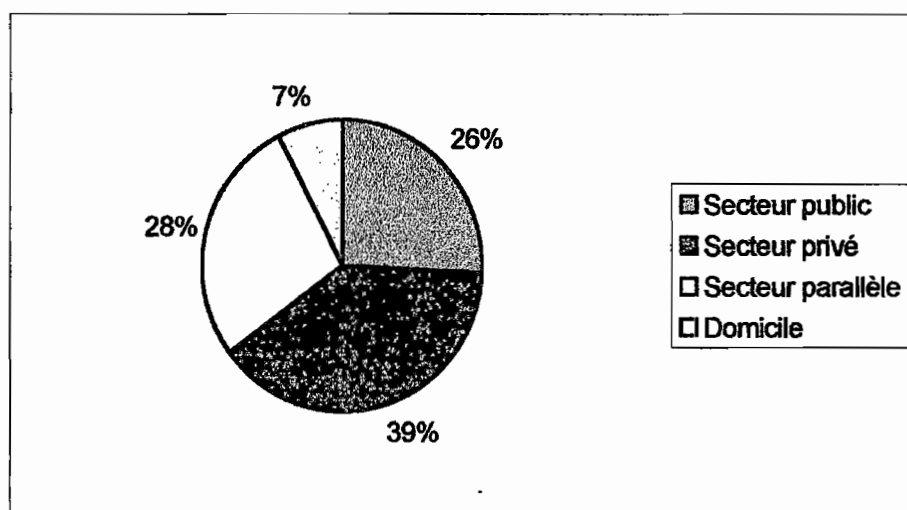


Figure n°15: pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Bamako

□ **Région de Koulikoro**

* **Secteur public**

- 2 Centres de Santé: Centre de Santé de Dioïla et de Fana
- 2 dépôts répartiteurs de cercle: ceux de Fana et de Dioïla

* **Secteur privé**

- 1 Officine privée
- 4 dépôts privés

Le Tableau ci-dessous indique la répartition suivant le secteur de prélèvement à Koulikoro

Tableau n°8: Répartition des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Koulikoro

Secteur de prélèvement	Nombre d'échantillon
Secteur public	9
Secteur privé	9
Parallèle	2
Total	20

La figure ci-dessous représente le pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Koulikoro

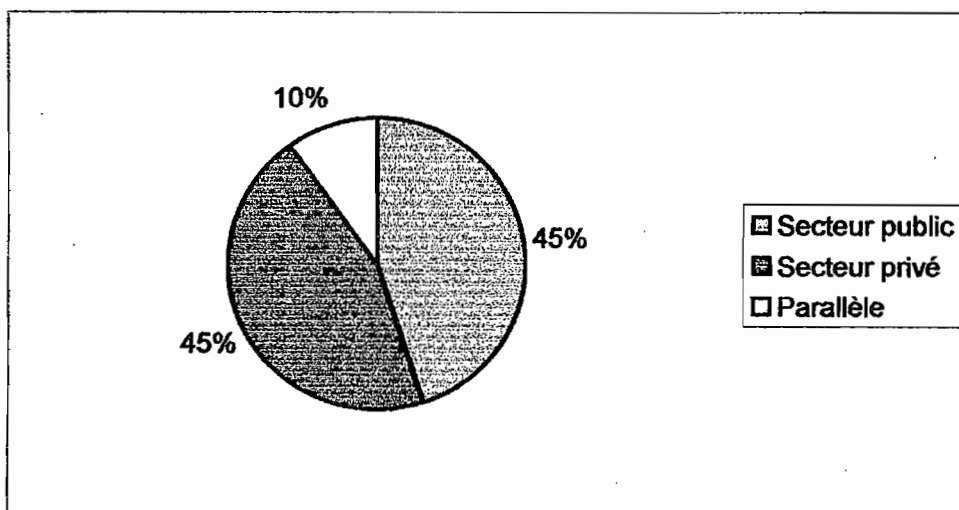


Figure n°16: Pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Koulikoro

□ **Région de Mopti :**

* **Secteur public**

- Un hôpital (Hôpital Sominé Dolo)
- Un Magasin PPM
- Un Centre de Santé (Centre de Santé de Cercle de Mopti)
- Un dépôt répartiteur de cercle de Mopti.

* **Secteur privé**

- 4 Officines

* **Secteur parallèle**

- 3 Vendeurs
- 2 boutiques

Le Tableau ci-dessous contient la répartition des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Mopti.

Tableau n°9 : Répartition des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Mopti

Secteur de Prélèvement	Nombre d'échantillons
Secteur public	3
Secteur privé	12
Secteur parallèle	5
Total	20

La figure ci-dessous représente le pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Mopti

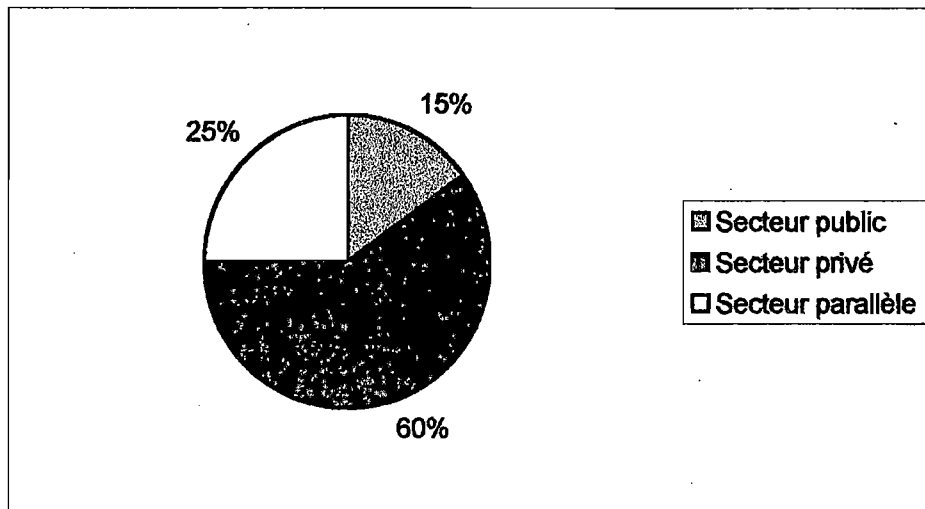


Figure n°17: Pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Mopti

□ **Région de Ségou**

* **Secteur public**

- 5 dépôts répartiteurs de cercle: ceux de San, Bla, Ségou, Niono
- 5 centres de santé
- 1 Magasin PPM
- 1 Hôpital: Hôpital Nianankoro Fomba

* **Secteur privé**

- 2 Centres de Santé: Centres de Santé BENKADI de Ségou et Catholique de San
- 16 Officines
- 3 dépôts

* **Secteur parallèle :**

- 3 Vendeurs

Le tableau ci-dessous montre la répartition des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Ségou

Tableau n°10: Répartition des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Ségou

Secteur de prélèvement	Nombre d'échantillons
Secteur public	41
Secteur privé	48
Secteur parallèle	5
Total	94

La figure ci-dessous représente le pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Ségou

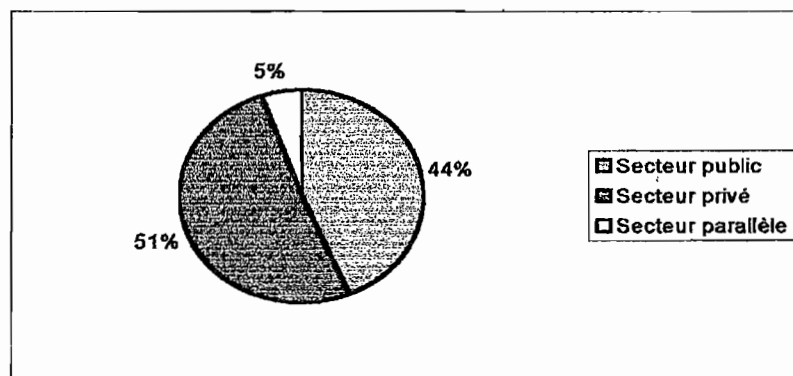


Figure n°18: Pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Ségou

□ **Région de Sikasso :**

* Secteur public

- 2 dépôts répartiteurs de cercle (Bougouni, Sikasso)
- 2 Magasins PPM
- 1 Centre de Santé
- 1 Hôpital (Hôpital régional de Sikasso)

* Secteur privé

- 1 dépôt privé
- 7 Officines

* Secteur parallèle

- 8 Vendeurs

* Domicile

- 3 domiciles

Le tableau ci-dessous indique la répartition des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Sikasso.

Tableau n°11: Répartition des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Sikasso

Secteur de prélèvement	Nombre d'échantillons
Secteur public	11
Secteur privé	9
Secteur parallèle	8
Domicile	7
Total	35

La figure ci-dessous représente le pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Sikasso.

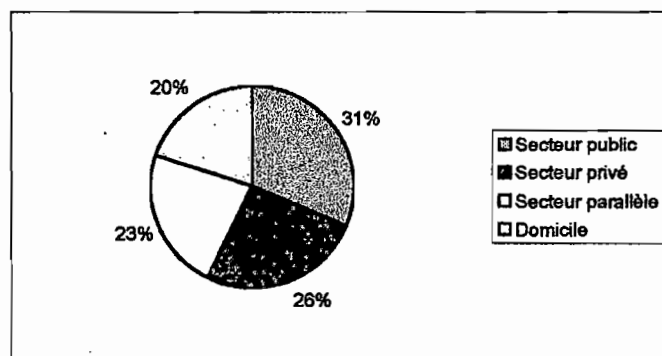


Figure n°19 : Pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Sikasso

□ **Récapitulatif :**

Le tableau ci-dessous indique le récapitulatif de la répartition des échantillons suivant le secteur et le lieu de prélèvement

Tableau n°12 : Récapitulatif de la répartition suivant le secteur et le lieu de prélèvement

Secteur de prélèvement	Région	Nombre	Pourcentage
Secteur public	Bamako	8	
	Koulikoro	9	
	Mopti	3	
	Ségou	45	
	Sikasso	11	
	Total	76	
Secteur privé	Bamako	27	
	Koulikoro	9	
	Mopti	12	
	Ségou	43	
	Sikasso	11	
	Total	102	
Secteur parallèle	Bamako	15	
	Koulikoro	1	
	Mopti	5	
	Ségou	5	
	Sikasso	8	
	Total	34	
Domicile	Bamako	4	
	Sikasso	7	
Total		223	

Les échantillons prélevés provenaient de :

- 47 officines
- 5 magasins de stockage de la ppm
- 8 dépôts répartiteurs de cercle
- 14 centre de santé
- 11 dépôts privés
- 2 centre hospitaliers universitaires
- 3 hôpitaux régionaux
- 11 domiciles
- 18 vendeurs ambulants
- l'UMPP, la DLP, et la brigade des stupéfiants, deux A MM.

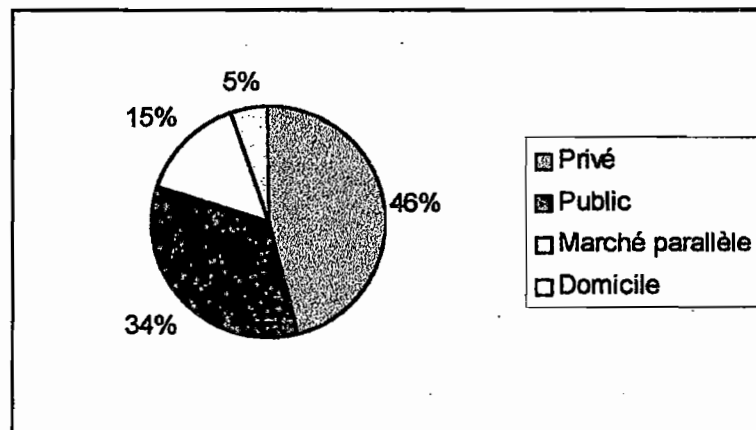


Figure n° 20 : Pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement

Le secteur privé est le plus représenté avec 45,74 %

3-2-1-7 Répartition des échantillons suivant les catégories de distribution

Le tableau ci-dessous donne le résultat.

Tableau n°13 : Répartition des échantillons suivant les catégories de distribution

Catégories	Nombre
Grossistes	27
Officines	84
Centre de santé + hôpitaux	60
Illicite	34
Autres	18
Total	223

La figure ci-dessous représente le pourcentage suivant les catégories de distribution

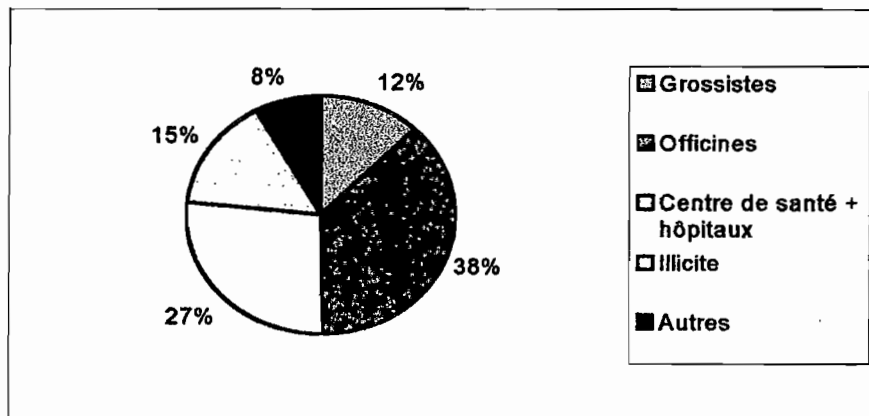


Figure n°21 : Pourcentage des échantillons suivant les catégories de distribution

Autres (domicile, Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques, mission de l'Inspection de la Santé)

Officines + dépôts privés sont les plus représentés avec 37.67%.

3-2-2 Répartition des échantillons suivant la conformité

Cette répartition fait ressortir les différents taux d'échantillons conformes selon les classements.

3-2-2-1 Conformité des échantillons suivant la désignation

le tableau et la figure ci-dessous indiquent le résultat de la conformité suivant la désignation.

Tableau n° 14 : Conformité des échantillons suivant la désignation

Désignation	conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%		%
Chloroquine comprimé	67	63,81	38	36,20	105	47,09
Chloroquine sirop	67	94,37	4	5,63	71	31,83
Sulfadoxine/Pyriméthamine	44	93,62	3	6,38	47	21,08
Total	178	79,82	45	20,18	223	100

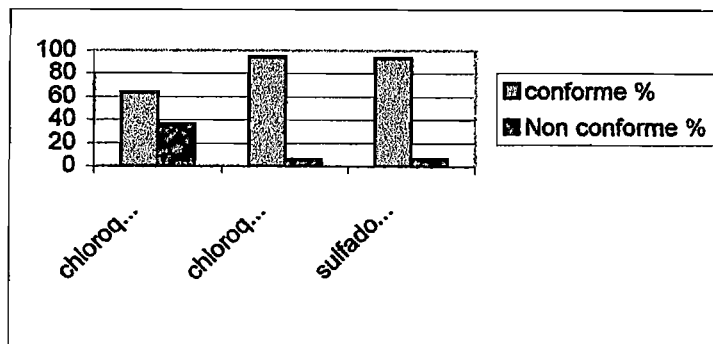


Figure n° 22 : Conformité suivant la désignation

Le sirop de chloroquine a été le plus conforme au taux de 94,37 %

Les comprimés de sulfadoxine/pyriméthamine et de chloroquine suivent respectivement avec 93,67 % et 63,83 %.

3-2-2-2 Conformité des échantillons suivant la présentation commerciale :

Les résultats se trouvent dans les tableaux et sur la figure ci-dessous.

Tableau n° 15 : Conformité des échantillons suivant la présentation commerciale

Présentation Commerciale	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Générique de marque	28	80	7	20	35	15,70
DCI	150	79,79	38	20,21	188	84,30
Total	178	79,82	45	20,18	223	100

80 % des médicaments en générique de marque ont été conforme

79,79 % des échantillons en DCI étaient conformes

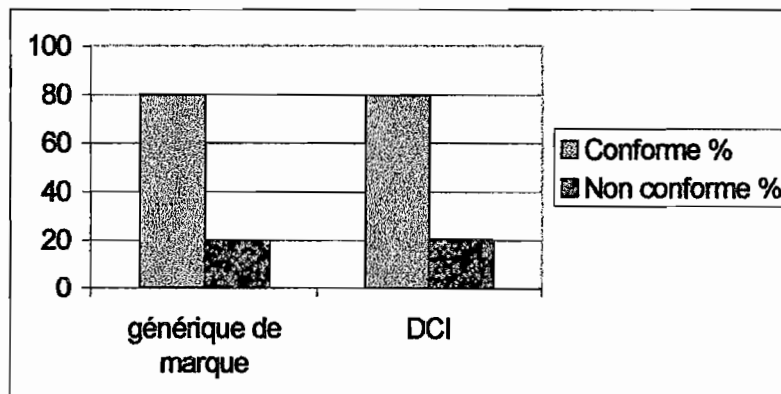


Figure n° 23 : Pourcentage de la conformité des échantillons suivant la présentation commerciale

3-2-2-3 Conformité suivant la production locale et l'importation :

Les résultats sont dans le tableau et sur la figure ci-dessous

Tableau n°16 : Conformité des échantillons suivant l'importation et la production locale

Production	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Locale (UMPP)	95	85,58	16	14,41	111	49,78
Importé	83	74,10	29	25,90	112	50,22
Total	178	79,82	45	20,18	223	100

85,58 % des échantillons de la production locale était conforme contre 74,10 % pour les produits importés.

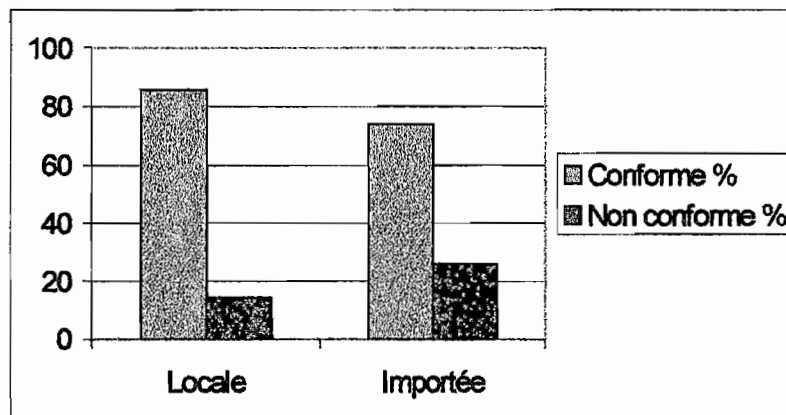


Figure n° 24 : Pourcentage de la conformité suivant l'importation et la production locale

3-2-2-4 Conformité suivant l'origine des fabricants :

Le tableau et la figure ci-dessous indiquent les résultats de la conformité suivant l'origine du fabricant

Tableau n°17 : Conformité des échantillons suivant l'origine du fabricant

Origine du fabricant	conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Groupe I: Afrique	120	77.42	35	22.58	155	69.50
Groupe II: Asie	32	91.43	3	8.55	35	15.70
Groupe II: Europe	26	78.79	7	21.21	33	14.80
Total	178	79.82	45	20.18	223	100

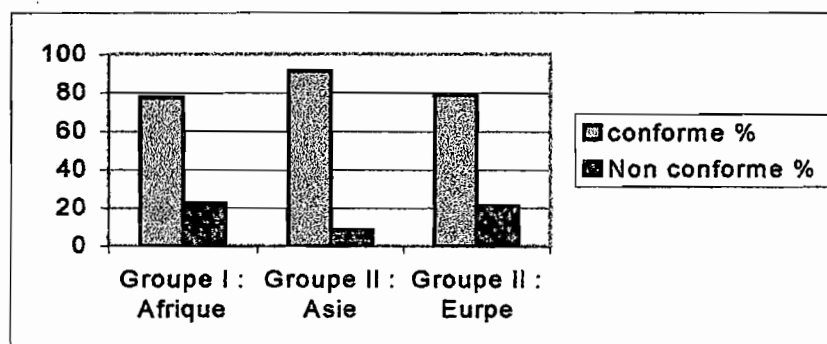


Figure n° 25 : Pourcentage de la conformité suivant l'origine du fabricant

L'Afrique, avec 155 échantillons, a présenté 69.59 % du total

- 77,42 % était conforme
- 22,58 % était non conforme

L'Asie, avec 35 échantillons, a présenté 15,70 % du total

- 91,43 % était conforme
- 8,57 % était non conforme

L'Europe, avec 26 échantillons a présenté 20,18 % du total

- 78,79 % était conforme
- 21,21 % était non conforme.

3-2-2-5 Conformité suivant le lieu de prélèvement :

Le tableau et la figure ci-dessous rapportent les résultats de la conformité suivant le lieu de prélèvement.

Tableau n°18 : Conformité des échantillons suivant le lieu de prélèvement

Lieu de prélèvement		Conforme		Non conforme		Total	
		Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Bamako	District	37	68,52	17	31,49	54	24,21
Koulikoro	Ville	0	0	1	100	1	0,45
	Dioïla	9	81,82	2	18,18	11	4,93
	Fana	5	62,5	3	37,5	8	3,59
	Total	14	70	6	30	20	8,97
Mopti	Ville	17	85	3	15	20	8,97
Ségou	Ségou ville	39	86,67	6	13,33	45	20,18
	Markala	8	100	0	0	8	3,59
	Niono	9	69,23	4	30,77	13	5,83
	San	18	90	2	10	20	8,97
	Bla	6	75	2	15	8	3,59
	Total	80	85,11	14	14,89	94	42,15
Sikasso	Sikasso ville	13	86,67	2	13,33	15	6,73
	Bougouni	10	100	0	0	10	4,48
	Koutiala	7	70	3	30	10	4,48
	Total	30	85,71	5	14,29	35	15,69
Total		178	79,82	45	20,18	223	100

La figure ci-dessous représente la conformité des échantillons suivant le lieu de prélèvement

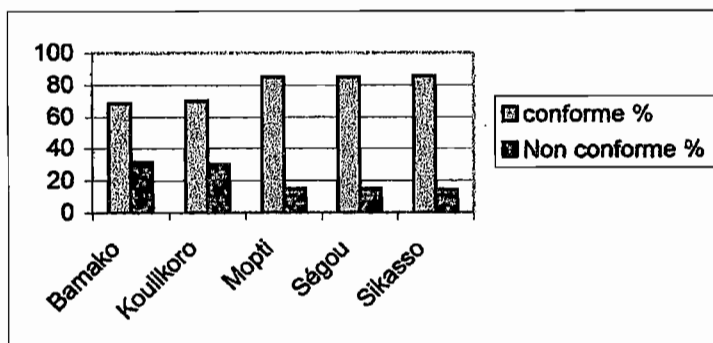


Figure n°26 : Pourcentage de la conformité suivant le lieu de prélèvement

Les échantillons prélevés à Ségou étaient les plus représentés avec 42,15 % du total

- 85,11 % était conforme
- 14,89 % était non conforme

Ceux de Bamako suivent avec 24,21 % du total , dont :

- 68,52 % conforme
- 31,49 % non conforme

Puis, ceux de Sikasso avec 15,69 % du total, dont :

- 85,71 % conforme
- 14,29 % non conforme

Les échantillons prélevés à Mopti et à Koulikoro étaient représentés au taux respectifs de 8,97 % (85 % conformes, 15 % non conformes) et 8,97 (70 % conformes et 30 % non conformes)

3-2-2-6 Conformité des échantillons suivant le secteur de prélèvement :

- Distct de Bamako

Les résultats se trouvent dans le tableau et sur la figure ci-dessous

Tableau n°19 : Conformité des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Bamako

Secteur de prélèvement	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Secteur public	8	100	0	0	8	3,59
Secteur privé	20	74,07	7	25,93	27	12,11
Secteur parallèle	5	33,33	10	66,67	15	6,73
Domicile	4	100	0	0	4	1,79
Total	37	68,52	17	31,48	54	24,21

La figure ci-dessous représente la conformité des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Bamako

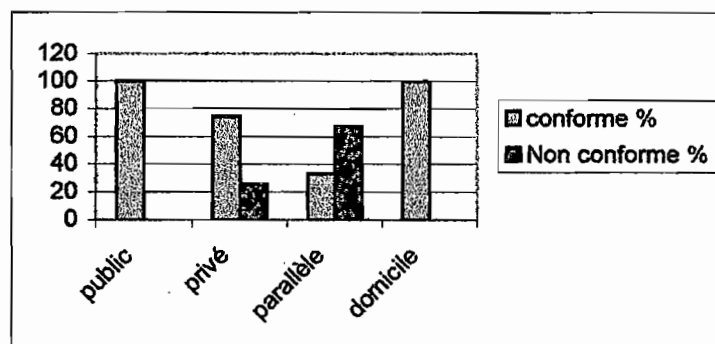


Figure n° 27 : Pourcentage de la conformité suivant le secteur de prélèvement à Bamako

Le secteur privé a été le plus représenté avec 9,42 % du total et 74,07 % d'échantillons conformes (taux de conformité le plus élevé).

Par contre, les échantillons prélevés dans le secteur parallèle étaient les moins conformes avec 66,76 % d'échantillons non conformes.

- **Région de Koulikoro :**

Le tableau et la figure ci-dessous indiquent les résultats.

Tableau n° 20: Conformité des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Koulikoro

Secteur de prélèvement	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Secteur public	5	55,56	4	44,44	9	4,04
Secteur privé	8	88,89	1	11,11	9	4,04
Secteur parallèle	1	50,00	1	50	2	0,90
Total	14	70	6	30	20	8,97

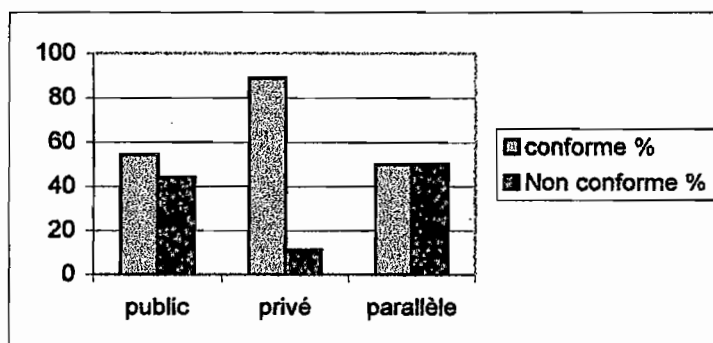


Figure n°28 : Pourcentage de la conformité suivant le secteur de prélèvement à Koulikoro.

A noter que "Autre" représente l'échantillon non conforme prélevé par la DLP.

Le Secteur parallèle et autre ont été les moins conformes.

- **Région de Ségou :**

Le tableau et la figure ci-dessous indiquent les résultats de la conformité suivant le secteur de prélèvement à Ségou.

Tableau n°21 : Conformité des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Ségou.

Secteur de prélèvement	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Secteur public	29	70,73	12	29,27	41	18,39
Secteur privé	46	95,83	2	4,17	48	21,52
Secteur parallèle	4	80	1	20	5	2,24
Total	79	84,04	15	15,96	94	42,15

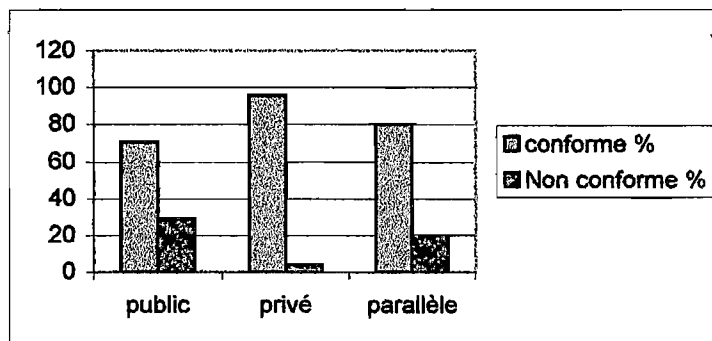


Figure n°29 : Pourcentage de la conformité suivant le secteur de prélèvement à Ségou.

Les échantillons du secteur privé ont été les plus représentés (21,52 %) et les plus conformes (95,83 %)

Les échantillons du secteur public ont été les moins conformes (70,73 %).

- Région de Sikasso :

Le tableau et la figure ci-dessous indiquent les résultats :

Tableau n°22 : Conformité des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Sikasso

Secteur de prélèvement	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Secteur public	7	63,64	4	36,36	11	4,93
Secteur privé	8	88,89	1	11,11	9	4,04
Secteur parallèle	8	100	0	0	8	3,59
Domicile	7	100	0	0	7	3,14
Total	30	85,71	5	14,29	35	15,70

Le secteur public a été le plus représenté avec 4,93, %

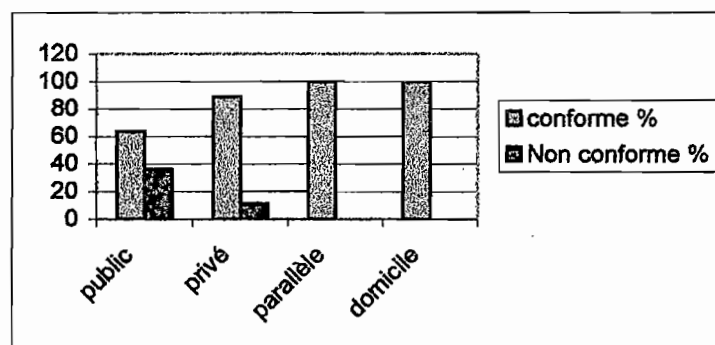


Figure n°30 : Pourcentage de conformité suivant le secteur de prélèvement à Sikasso.

Le secteur public a été le moins conforme avec 63,64 %

Tous les échantillons prélevés à domicile et dans le secteur parallèle étaient conformes

- **Région de Mopti :**

Le tableau et la figure ci-dessous rapportent les résultats de la conformité suivant le secteur de prélèvement à Mopti.

Tableau n°23: Conformité des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Mopti :

Secteur de prélèvement	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Secteur public	3	100	0	0	3	1,35
Secteur privé	12	100	0	0	12	5,38
Secteur parallèle	3	60	2	40	5	2,24
Total	18	90	2	10	20	8,97

Les échantillons prélevés dans les secteurs public et privé étaient conformes.

40 % des échantillons du secteur parallèle n'était pas conforme.

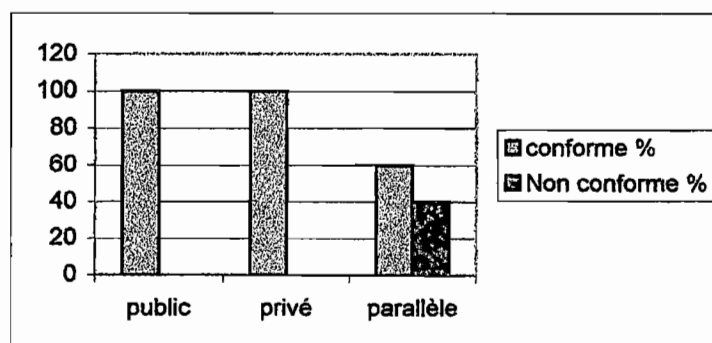


Figure n°31 : Pourcentage de conformité suivant le secteur de prélèvement à Mopti

- **Récapitulatif :**

Le tableau et la figure ci-dessous représentent le récapitulatif de la conformité suivant le secteur et le lieu de prélèvement.

Tableau n°24 : Récapitulatif de la conformité suivant le secteur et le lieu de prélèvement

Secteur de prélèvement	Région	Conforme		Non conforme		Total	
		Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Secteur public	Bamako	8	100	0	0	8	3,59
	Koulikoro	5	55,56	4	44,4	9	4,04
	Mopti	3	100	0	0	3	1,34
	Ségou	29	70,73	12	29,27	41	18,39
	Sikasso	7	63,64	4	36,36	11	4,93
	Total	52	72,22	20	27,78	72	32,29
Secteur privé	Bamako	20	74,07	7	25,93	27	12,11
	Koulikoro	8	88,89	1	11,11	9	4,04
	Mopti	12	100	0	0	12	5,38
	Ségou	46	95,83	2	4,17	48	21,52
	Sikasso	8	88,89	1	11,11	9	4,04
	Total	94	89,52	11	10,48	105	47,08
Secteur parallèle	Bamako	5	33,33	10	66,67	15	6,73
	Koulikoro	1	50	1	50	2	0,90
	Mopti	3	60	2	40	5	2,24
	Ségou	4	80	1	20	5	2,24
	Sikasso	8	100	0	0	8	3,59
	Total	21	60	14	40	35	15,70
Domicile	Bamako	4	100	0	0	4	1,79
	Sikasso	7	100	0	0	7	3,14
	Total	11	100	0	0	11	4,93
Total		178	79,82	45	20,18	223	100

Le secteur privé a été le plus représenté avec 47,08 %

11 échantillons étaient non conforme soit 10,48 %

52 échantillons ont été prélevés dans le secteur public soit 32,29 % des échantillons

20 échantillons étaient non conforme soit 27,78 %

le secteur parallèle a comporté 35 échantillons prélevés soit 15,70 %

40 % de ces échantillons étaient non conforme.

Tous les échantillons prélevés à domicile étaient non conforme.

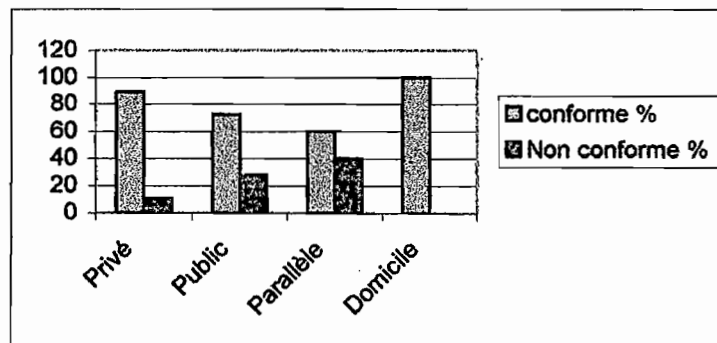


Figure n° 32 : Pourcentage de conformité suivant le secteur de prélèvement

Le secteur privé a enregistré le plus grand nombre d'échantillons conformes (89,52 %)

Le secteur parallèle a eu le plus faible taux d'échantillons conformes.

3-2-2-7 Conformité des échantillons suivant les catégories de distribution :

Le tableau et la figure ci-dessous indiquent le résultat de la conformité suivant les catégories de distribution.

Tableau n°25 : Conformité des échantillons suivant les catégories de distribution

Catégorie de distribution	conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Grossistes	21	77,72	6	22,22	27	12,11
Officines +dépôts privés	80	95,24	4	4,76	84	37,67
Centre de santé + Hôpitaux	48	80	12	20	60	26,91
Parallèles + Autres	29	55,77	23	44,23	52	23,32
Total	178	79.82	45	20.18	223	100

"Autres" concernent les prélèvements effectués dans les domiciles et à la D.L.P

Les officines et les dépôts privés ont révélé le plus grand pourcentage d'échantillons conformes : 95,24, %

Le circuit parallèle + Autres ont affiché le plus faible pourcentage d'échantillons conformes : 55,77 %

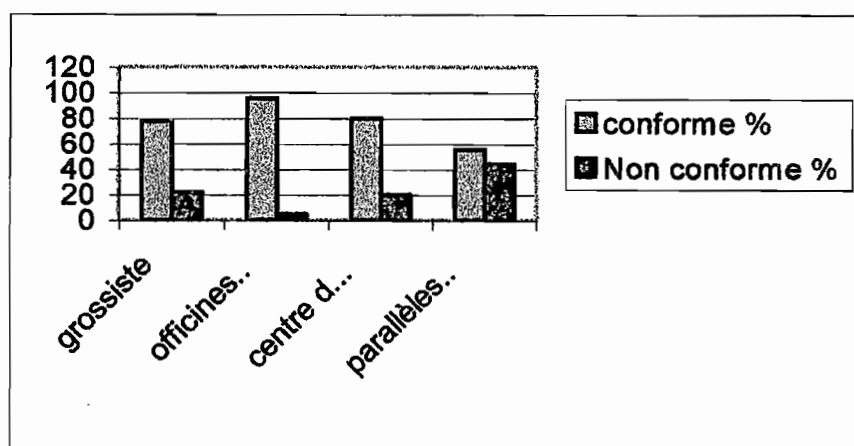


Figure n°33 : Pourcentage de conformité suivant les catégories de distribution

3-2-2-8 Conformité des échantillons suivant le conditionnement :

Le tableau et la figure ci-dessous indiquent le résultat de la conformité suivant le conditionnement

Tableau n° 26 : Conformité suivant le conditionnement

Conditionnement	conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Vrac	28	59,57	19	40,43	47	21,08
Individuel	150	85,23	26	14,77	176	78,92
Total	178	79,82	45	20,18	223	100

Les échantillons en conditionnement individuel étaient conformes à 85,23 %

Les échantillons en conditionnement de vrac ont été les moins conformes avec 59,57 %

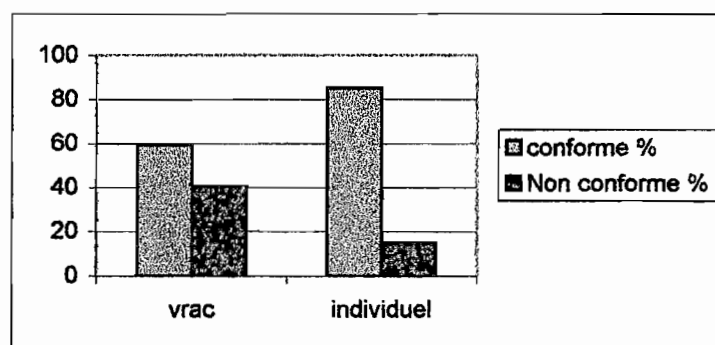


Figure n°34 : Pourcentage de conformité suivant le conditionnement

3-2-3 Répartition des échantillons suivant les catégories de non conformité :

Dans les tableaux suivants, les lots non conformes ont été répartis en deux classes :

classe 1 : sous dosage, signes extérieurs de dégradation, détérioration des caractères organo-leptiques, produits périmés ;

classe 2 : surdosage de fabrications, poids moyens inférieur à la normale, mauvais conditionnement, défauts, absence de spécifications telles que la date limite d'utilisation et le numéro de lots de produit.

3-2-3-1 Catégorie de non conformité suivant la désignation

Le tableau ci-dessous indique le résultat

Tableau n°27 : Catégorie de non conformité suivant la présentation

Désignation	Catégorie de non conformité		Total non conforme	Total analysé
	Classe 1	Classe 2		
Chloroquine comprimé	16	22	38	105
Chloroquine sirop	4	0	4	71
Sulfadoxine/Pyrimétathamine	3	0	3	47
Total	23	22	45	223

22 échantillons de chloroquine comprimé ont présenté des défauts de classe 2.

3-2-3-2 Catégorie de non conformité des échantillons suivant l'importation et la production locale :

Les résultats sont dans le tableau ci-dessous

Tableau n°28 : Catégorie de non conformité suivant l'importation et la production

Production	Catégorie de non conformité		Total non conforme	Total analysé
	Classe 1	Classe 2		
Locale (UMPP)	11	5	16	111
Importée	12	17	29	112
Total	23	22	45	223

5/16 molécules de chloroquine appartenait à la classe 2

3-2-3-3 Catégorie de non conformité des échantillons suivant

la présentation commerciale :

Les résultats se trouvent dans le tableau ci-dessous

Tableau n°29 : Catégorie de non conformité suivant la présentation commerciale.

Présentation commerciale	Catégorie de non conformité		Total non conforme	Total analysé
	Classe 1	Classe 2		
Générique de marque	7	0	7	35
DCI	16	22	38	188
Total	23	22	45	223

7/7 échantillons en générique de marque appartenait à la classe 1

3-2-3-4 Catégorie de non conformité suivant le secteur de prélèvement

des échantillons :

Tableau °30 : Catégorie de non conformité selon le secteur de prélèvement

Secteur	Catégorie de non conformité		Total non conforme	Total analysé
	Classe 1	Classe 2		
Public	3	14	17	76
Privé	10	1	11	102
Parallèle	10	7	17	34
Domicile	0	0	0	11
Total	23	22	45	223

14/17 échantillons prélevés dans le secteur public appartenait à la classe 2

3-2-3-5 Catégorie de non conformité suivant le conditionnement des échantillons :

Les résultats se trouvent dans le tableau ci-dessous.

Tableau n°31 : Catégorie de non conformité suivant le conditionnement des échantillons

Conditionnement	Catégorie de non conformité		Total non conforme	Total analysé
	Classe 1	Classe 2		
Individuel	19	7	26	176
Vrac	4	15	19	47
Total	23	22	45	223

19/26 échantillons en conditionnement individuel non conformes appartenaient à la classe 1

3-2-3-6 Catégorie de non conformité selon l'origine du fabricant :

Les résultats se trouvent dans le tableau ci-dessous

Tableau n°32 : Catégorie de non-conformité des échantillons suivant l'origine du fabricant

Pays du fabricant	Catégorie de non conformité		Total non conforme	Total analysé
	Classe 1	Classe 2		
Groupe I : Afrique	18	17	35	155
Groupe II : Asie	2	1	3	35
Groupe III : Europe	3	4	7	33
Total	23	22	45	223

18/35 échantillons non conformes d'origine africaine présentaient des défauts de classe 1

4/7 échantillons non conformes d'origine européenne présentaient des défauts de classe 2

3-3 COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS :

3-3-1 Limites de l'étude

Compte tenu des difficultés d'accès, certaines régions dont Kayes, Tombouctou, Gao, Kidal n'ont pu faire l'objet de prélèvement.

La non-disponibilité des médicaments en quantité suffisante dans les familles et le retard dans l'envoi des fiches de résultats par l'OMS avaient constitué une difficulté que nous avons rencontrée dans notre étude.

3-3-2 Méthodes d'Analyses :

Les différentes méthodes utilisées ont été les méthodes chimiques, la chromatographie sur couche mince (CCM), la spectrophotométrie UV visible pour l'identification et le dosage des principes actifs.

- **Les Méthodes chimiques** : Ce sont des réactions colorées.

Elles posent un problème de spécificité lié aux différentes composantes du médicament à analyser.

Quand elles sont utilisées à des fins d'identification, la coloration peut être modifiée voire masquée par d'autres réactions survenant au cours de l'opération.

C'est le cas de l'identification du sirop de chloroquine où la couleur noire de la réaction acide sulfurique plus sucre masque le rouge brun qui devrait apparaître.

A ces problèmes, s'ajoute celui de l'interprétation des couleurs par l'observateur. Des erreurs peuvent provenir de la qualité de sa vision.

- **Spectrophotométrie UV/ visible** :

Bien que moins spécifique, elle est d'un niveau de sensibilité suffisante et utile en analyse instrumentale.

Aussi, l'avons nous associée aux autres méthodes pré-citées pour réduire au minimum les marges d'erreur.

- **La chromatographie sur couche mince (CCM)** :

Sensible, rapide et précise, elle complète les précédentes méthodes.

Les renseignements de spécifications indiqués sur le label du médicament permettent à l'analyste de les comparer à ceux d'un médicament pris comme référence pour l'examen visuel.

En outre, ils fournissent les éclaircissements nécessaires aux agents sanitaires et aux patients pour éviter les intoxications.

Dans la recherche, ces médicaments de mauvaise qualité peuvent interférer avec les techniques de mise en évidence des différents niveaux de résistance en donnant des faux résultats.

La répétition des échecs de traitement au sein d'une population mal informée peut susciter un sentiment de réticence et de manque de confiance vis à vis des médicaments modernes.

3-3-4 Absence d'uniformité de masse :

L'absence d'uniformité de masse peut témoigner entre autres d'un défaut de répartition des granules ou du lubrifiant et peut être source d'un sous dosage en principe actif dans certains comprimés.

Nous n'avons relevé aucune absence d'uniformité de masse contrairement à l'étude réalisée par TRAORE (32) qui avait obtenu cinq échantillons ayant fait l'objet de cette anomalie sur un total de 577 analysés.

3-3-5 Qualité des médicaments et circuits de distribution :

Chez toutes les catégories de distributeurs nous avons enregistré des cas de non-conformité.

La qualité des médicaments se détériore en partant des grossistes aux dépôts. De même TRAORE .K. (32) avait abouti au même résultat.

3-3-6 Relation entre l'origine du fabricant et qualité :

Sur l'ensemble des échantillons analysés :

69,5 % étaient d'origine africaine, soit plus de la moitié

15,70 % d'origine asiatique

14,79 % d'origine européenne.

Avec 22,58 %, l'Afrique a détenu le taux le plus élevé de lots non conformes, devant l'Europe avec 21,21 % puis l'Asie 8,587 %. Ceci reste valable pour l'étude (32) et l'étude (33) respectivement sur les médicaments en DCI commercialisés et sur les formes galéniques solides destinées à la voie orale. Ce résultat s'explique dans une large mesure par l'absence de numéro de lot et date de péremption sur les films de chloroquine en comprimé de l'UMPP et

par le mauvais étiquetage de la chloroquine en boîte de 1000 de RPR Sénégal qui affichait chloroquine phosphate 100 mg au lieu de 161 mg.

Le taux le plus élevé de défaut lié à la fabrication a été observé sur les médicaments fabriqués en Europe (4/7 non conformes) ; contrairement aux études de TRAORE .K.(32) et TANDIAN .M.(33) dans lesquelles ce sont les échantillons de médicaments d'origine africaine qui avaient des problèmes de fabrication.

La majorité des lots non conformes d'origines africaine (18/35) avaient eu des défauts de conservation, alors que 4 lots non conformes d'origine européenne appartenaient à la classe 2 sur un total de 7 lots non conformes.

3-3-7 Relation entre la forme galénique et la qualité :

La formulation galénique est un paramètre important dans la stabilité d'un médicament.

Les formes galéniques en solution (sirop, ampoule buvable) peuvent favoriser le développement des germes et les interactions chimiques. Cependant dans notre étude, la forme chloroquine sirop a fait ressortir le taux le plus élevé des molécules conformes (94,37 %).

Ceux non conformes étaient sous dosés.

Tous les lots de sulfadoxine pyriméthamine non conformes étaient périmés.

Le taux le plus élevé d'échantillons non conformes revenait à la chloroquine en comprimé (36,19 %) lots avec une prédominance de défauts liés à la fabrication (22/38 défectueux).

La forme en chloroquine sirop a fait ressortir le taux le plus élevé de molécules conformes (94,37 %).

Sur un ensemble de 38 lots de chloroquine en comprimé non conformes, 16 lots appartenaient à la classe 1.

22 lots de chloroquine comprimé non conformes avaient les défauts de la classe 2

Selon une étude réalisée par les laboratoires du Ghana Standards Board (Bureau Ghanéen de Normalisation) entre 1992 et 1999 :

- Sur trente huit échantillons de comprimés analysés, 4 contenaient des taux de phosphate de chloroquine inférieurs au minimum exigé.
- Sur 57 échantillons de sirop, 10 contenaient des dosages de principe actif inférieur au minimum exigé (34).

3-3-8 La relation entre le conditionnement et la qualité des produits :

Des interactions contenant - contenu sont possibles

Dans l'attribution de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, l'on tient aussi compte du conditionnement.

Il faut noter pour le cas précis de l'association sulfadoxine/ pyriméthamine que les deux principes actifs sont photosensibles. Ce qui exige des conditionnements impérativement résistants à la lumière.

Dans les services de santé, les comprimés en vrac seront à réconditionner. Les notifications telles que le numéro de lot et la date de péremption doivent figurer obligatoirement sur le nouveau conditionnement.

Le pourcentage de lots non conformes suivant le conditionnement avait démontré une nette prédominance du conditionnement en vrac (40,43 %) sur le conditionnement en individuel (14,37 %)

Sur un total de 19 lots en conditionnement vrac non conformes, 4 appartenaient à la classe 1 et 15 lots à la classe 2 (défaut de fabrication). La majorité des défauts provenaient des fabricants.

Sur un total de 26 lots en conditionnement individuel non conformes, 19 appartenaient à la classe 1 et 7 lots à la classe 2.

Dans une autre étude réalisée au Mali par TRAORE.K. (32), on a observé la même tendance avec :

8,57 % de vrac non conforme

5,22 % d'individuel non conforme.(32). La cause de non conformité des conditionnements en vrac était la mauvaise friabilité des comprimés.

Ces résultats sont confirmés par une autre étude dans trois pays africains (35) qui avaient donné les résultats suivants :

25,46 % de non conforme pour le vrac,

13,43 % pour les présentations individuelles.

3-3-9 Relation entre secteur de prélèvement et qualité du produit :

Le secteur privé détient la majorité des échantillons prélevés avec 47,08 %. Cependant le secteur illicite est le plus affecté avec 40 % de lots non conformes.

Dans l'étude réalisée par TRAORE A.S (4) sur la problématique de la qualité des médicaments dans le cercle de Sikasso et Kadiolo, tous les échantillons du circuit parallèle étaient non conformes.

De même, ces résultats concordent avec ceux observés par TANDIAN .M (33) où les échantillons du secteur parallèle ont été moins conformes que les autres.

La majorité des défauts observés sur les échantillons prélevés dans le secteur privé et illicite étaient dus aux mauvaises conditions de conservation.

Par contre, les défauts sur les échantillons prélevés dans le secteur public étaient majoritairement dominés par des anomalies de fabrication.

3-3-10 Relation entre lieu de prélèvement et qualité du médicament :

Si à Bamako la majorité des échantillons ont été prélevés (24,22 %), par contre le plus fort taux de non-conformité a été décelé à Fana avec 37,5 %.

Bamako, Koutiala étaient les localités où il y avait eu le plus de médicaments illicites.

3-3-11 Relation entre qualité - production locale et importation :

Le pourcentage de médicaments non conformes importés était supérieur au pourcentage des médicaments non conformes produits localement.

TANDIAN (33) avait trouvé le contraire. Son étude n'était pas exclusivement réservée aux antipaludiques et ne concernait pas les sirops.

Les cinq molécules de chloroquine de classe 2 étaient des films produits par l'UMPP. Les autres échantillons étaient sous dosés.

3-3-12 Relation entre qualité et présentation commerciale :

La différence entre les pourcentages de médicaments en DCI non conformes et de Générique de marque non conforme a été très minime : respectivement 20,21 % et 20 %.

Dans notre étude tous les échantillons non conformes en Générique de marque appartenaient à la classe 1 (sous dosage surtout).

3-4 CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS :

✓ CONCLUSIONS

Dans le cadre de notre étude, 105 échantillons de comprimés de chloroquine, 71 échantillons de sirops de chloroquine et 47 échantillons de comprimés de sulfadoxine/pyriméthamine présentés en DCI et générique de marque ont été analysés, soit un total de 223 échantillons :

- 178 Lots étaient conformes soit 79,82 %
- 45 lots étaient non conformes soit 20,18 %.

L'identification n'a pas révélé d'absence de principe actif dans les échantillons.

La chloroquine en comprimé est celle qui a enregistré le plus fort taux de lots non conformes (36,19 %).

La chloroquine sirop a eu un taux de 5,63 % de non conforme.

- La sulfadoxine/pyriméthamine comprimé a eu un taux de 6,38 % de non conforme.

69,51 % des échantillons analysés provenaient de l'Afrique et c'est en Afrique qu'il avait été révélé le plus de non conformes.

Le conditionnement le plus représenté a été celui en individuel avec 78,92 % des échantillons prélevés mais ce sont les conditionnements en vrac qui étaient les moins conformes avec 59,57 %.

Le pourcentage le plus élevé de lots non conformes se distingue sur le secteur parallèle avec 40 %. Le secteur public vient en seconde position de non-conformité avec 22,37 %.

Nous avons remarqué une détérioration de la qualité des échantillons au fil de la chaîne de distribution.

Les causes de non conformités : Sous dosage et défaut de fabrication (mauvais étiquetage) exposent à l'échec thérapeutique, l'intoxication, l'apparition de souches résistantes.

La promotion des médicaments essentiels rencontre encore aujourd'hui un problème : leur non conformité élevé.

En conséquence, nous formulons les recommandations suivantes :

✓ **RECOMMANDATIONS :**

Au ministère de la santé :

a) **Au niveau du Laboratoire National de la Santé :**

- Etendre et renforcer (à court termes) son programme d'activité à d'autres localités.
- Mettre (à moyen terme) sur place des services compétents affiliés au LNS dans les chefs lieux de région en vue du contrôle, de la collecte, du traitement et de la diffusion des résultats d'analyse effectuée à ces niveaux.

b) **Au niveau de l'Inspection de la Santé :**

- Veiller au respect des décisions émanant des examens d'AMM par des inspections régulières dans les différentes structures sanitaires.

c) **Au niveau du département de la pharmacie et du médicament :**

- Elaboration et exécutions d'un plan d'action contre la vente illicite des médicaments.
- Confier la gestion des stocks des DRC à des pharmaciens pour le respect des bonnes pratiques de conservation.
- Assurer dans des délais raisonnables, le retour des résultats d'analyse aux structures où des prélèvements ont été effectués.

c) **Au cabinet :**

- Informer et sensibiliser les populations sur les dangers de consommation des médicaments vendus dans le secteur parallèle.
- Exploiter les résultats des différentes Thèses effectuées au LNS pour l'élaboration d'une politique dynamique des médicaments en DCI et en génériques particulièrement des antipaludiques.
- Mettre à la disposition des services rattachés les moyens nécessaires pour répondre aux besoins.

Aux grossistes :

Respecter les critères de qualité à l'achat des médicaments (fournisseurs présélectionnés)

Informers les fabricants sur les raisons de rejets éventuels de leurs produits aux appels d'offres.

Respect strict par la PPM des clauses du dossier d'appel d'offres lors des achats de médicaments en dénomination commune internationale.

A l'ordre des pharmaciens du Mali :

Développer les moyens et les compétences nécessaires pour garantir la qualité des antipaludiques par un approvisionnement régulier des Officines auprès des grossistes agréés.

Aux Fabricants :

Porter sur les films ces différentes spécifications comme la date de péremption et le numéro de lot.

5. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1- KOITA .B :

Problématique des médicaments au Mali : cas de la doxycycline

Thèse de pharmacie, Bamako 1998, n°35 ; 143 P

2- KEITA . O.L :

Contribution à l'étude de conformité de certains médicaments à base de paracétamol vendus au Mali

Thèse de pharmacie, Bamako 1996, n°18 ;116 P

3 - DEMBELE S.O :

Problématique de la qualité des médicaments au Mali : cas de l'ibuprofène

Thèse pharmacie, Bamako 1998, n°23 ; 95P

4- TRAORE .A.S

Contribution à la mise en œuvre de la politique des médicaments essentiels en DC au Mali ; problématique de la qualité des médicaments dans les cercles de Sikasso et de Kadiolo.

Thèse de pharmacie, Bamako 1998, n°8 ; 126P

5 - BOURREE.P . ; LEMETAYER.M.F maladies tropicales et grossesse ,

1^{ère} édition, 1990, Pradel, France.

6- GENTILINI. M Médecine tropicale

5^{ème} édition ,1993 ,Flammarion , France .

7 - Politique Nationale de Lutte contre le Paludisme au Mali :

Bamako, Décembre 2000

8- SPATT B. G 1994 Resistance to Antibiotics mediated by target alterations . Science 264

; 388-393.

9- NIKAIDO H. , et al ;1994 prevention of drug accès to bacterial target : permeability

barriers and active efflux (science 264,382-388)

10 **BORST P, OUELLETE M.**, New mechanism of drug resistance in parasito protozoan, Ann .trop . Med . parasitol . 87 .111- 1227.

11- **ASH . C. :**

Mutation point may account for pyrimethamine resistance.

Trends pharmacological science 1989 10 (8) : 303 – 304.

12- **WANG .P : READ.M : SIMS.P.E ; HYDE.J.E :**

Sulfadoxine resistance in the human malaria parasite plasmodium falciparum is determined by mutation dihydrofolate synthetase and an additional factor associated with folate utilization

Mol. Microbiol 23. 979- 886.

13- **DOUMBIA.D.O**

Incidence du Paludisme et sensibilité de PLASMODIUM falciparum à la sulfadoxine/pyriméthamine chez les enfants et les adolescents au Mali dans deux zones à différents niveaux de transmission .

Thèse de pharmacie, Bamako 2000 , 71 pages , n° 45

14- **CAMARA.F** Evaluation de la chimio sensibilité des souches maliennes de PLASMODIUM falciparum aux amino-4 quinoléines de 1985 – 1995

Thèse de médecine, Bamako, 1991 n° 41 –P.82.

15- **FOOTE.S.J ; THOMPSON.JK ; COWMAN.A.F ; KAMP.D.J :**

Amplification of MDR gene in some chloroquine. Resistant isolates of P. falciparum.

Cell.1989 jun (6) 57 : 921 – 30

16- **WELLEMS ANNIE WALKER – JONAH, and Lind SEY.J . PANTOW.**

Genetic mapping of CQR locus on PLASMODIUM falciparum chromosome 7

Proc.Natl.Aca.Se USA April 1991, vol 88 PP 3389 –3386.

17 - **REMEDI, PIMEDI, WEMOS, Ministère de la coopération et de la commission européenne**

Echanges de médicaments entre pays européens et pays en développement, efficacité des systèmes de régulation, problèmes et perspectives. Octobre 1996.

18- RICHARD.AL ;LEANNA GROSBY.

Pharmacology for nursin care.

19 – RDS ressources humaines inc

Formation aux normes ISO dans les entreprises de services.

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

Université de Lille II, Faculté de pharmacie, Département galénique, 1985, Thèse de doctorat ès science.

21 RICHARD W.O. , PACHALY.P. , JÄNKE.,GOBINA. P.N.

A concise quality control guide on essential drugs

Volume II , Thin-Layer Chromatography .

German Pharma health Fund e.V (GPHF), Germany ,1998 .

22- PHARMACOPEE AMERICAINE

USP XXII, NF X VII, édition 1990

23- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE :

Système de certification OMS de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce International WHO / PHARM / 824 Rev 4.

24 - Clark's isolation and identification of drugs

The pharmaceutical Society of Great Britain 1986 second edition .

25- RICHARD W.O. , PACHALY.P. , JÄNKE.,GOBINA. P.N.

A concise quality control guide on essential drugs

Volume I , Colour Reaction .

German Pharma health Fund e.V (GPHF), Germany ,1998 .

26- PHARMACOPEE FRANCAISE :

Xème édition 1982.

27- Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques

B. Recueil de directives et autres documents

Volume 1 OMS Genève 1998

29- PHARMACOPEE INTERNATIONALE :

3^{ème} édition Vol 1

Techniques générales d'analyse 1981. Genève.

30- ROZEC.D. : BALLEREAU.F.V : LE QUAYL :

LA FLEURIEL.M.T :

Contrôle de qualité des médicaments essentiels dans les pays en développement

Méthodes standardisées.

31- Syndicat National de l'industrie pharmaceutique (SNIP)

Fiches d'Identification et de dosage des médicaments

Pr.P.Fabiani Mr M. Pesez.

32 - TRAORE K:

Contrôle de la qualité des médicaments essentiels génériques en dénomination commune internationale commercialisés au Mali.

Thèse de pharmacie, Bamako 2000, n° 31 ; 72 P

33 - TANDIAN .M. :

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

Thèse de Pharmacie, Bamako 2002

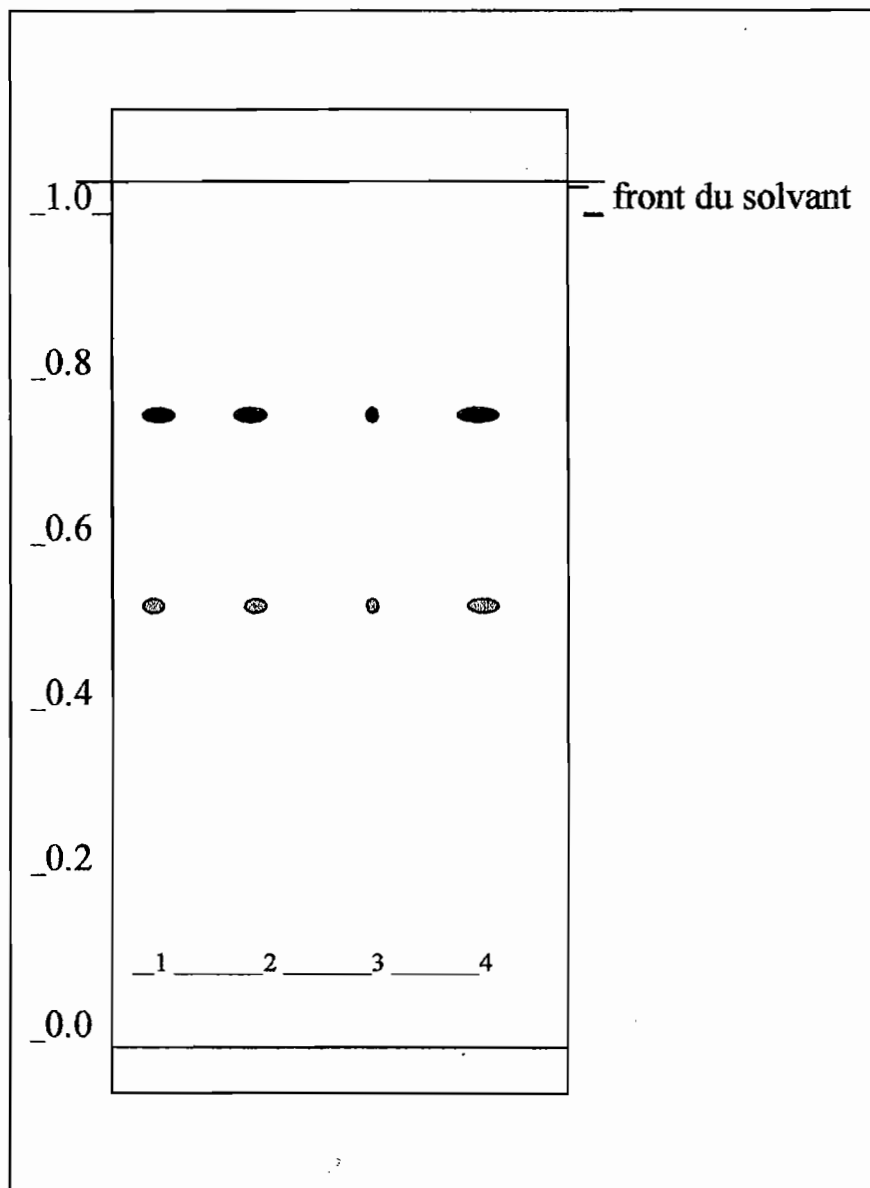
35- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE :

Qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique Africain

Etude analytique dans trois pays : Cameroun, Madagascar, Tchad. Programme d'action pour les médicaments essentiels WHO/DAP/953.

ANNEXES

1) Chromatogramme de l'association Sulfadoxine / Pyriméthamine observé à 254nm



Légendes : ● = spot de la Sulfadoxine.

● = spot de la Pyriméthamine.

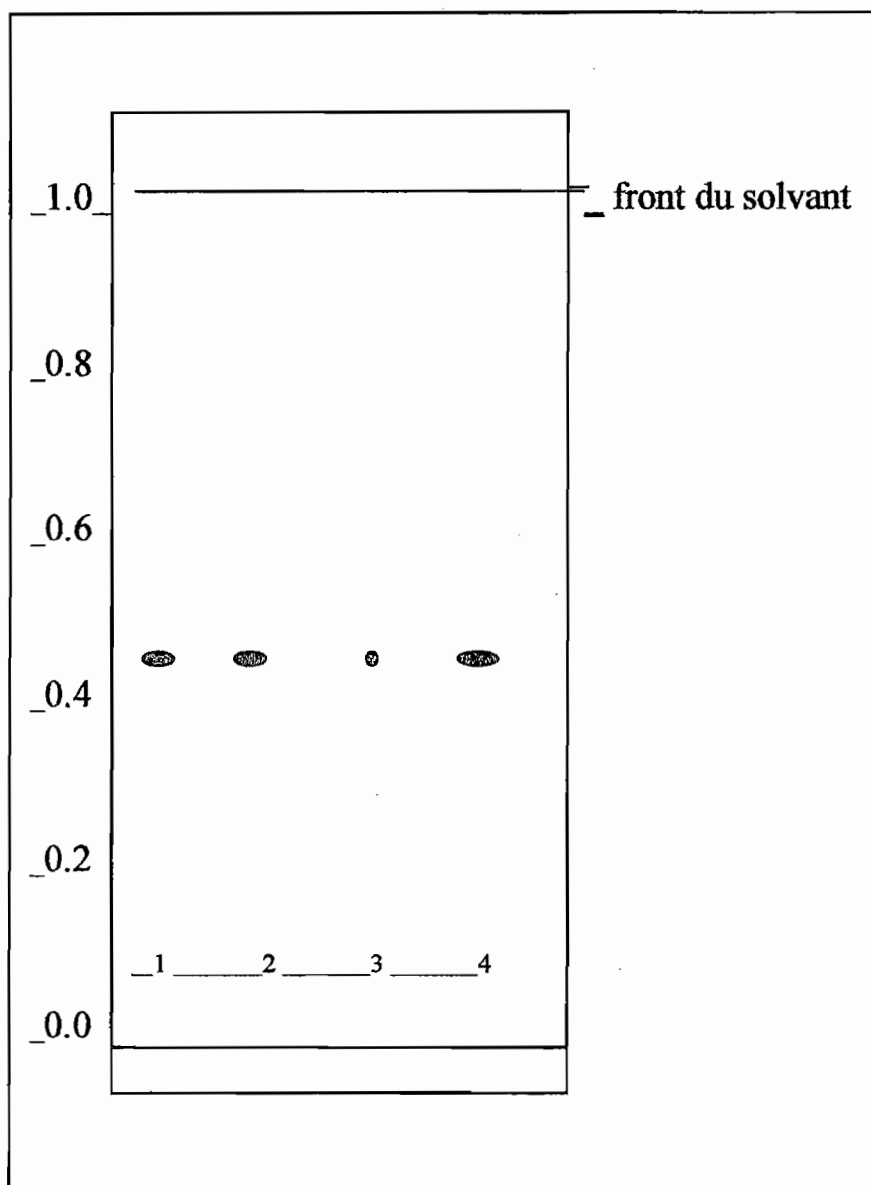
1 = Sulfadoxine/Pyriméthamine de référence à 80% (5/0,25mg par ml de solution)

Légendes (suite)

2 = Echantillon de bonne qualité.

3 = Echantillon de mauvaise qualité

4 = Sulfadoxine/Pyriméthamine de référence à 100% (6,25/0,3125mg par ml de solution).



Légendes

● = spot de la chloroquine

- 1 = chloroquine de référence à 80% (2mg par ml de solution)
- 2 = Echantillon de bonne qualité.
- 3 = Echantillon de mauvaise qualité.
- 4 = chloroquine de référence à 100% (2,5mg par ml de solution).

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN = Acide Désoxyribonucléique
AMM = Autorisation de Mise sur le Marché
ARN = Acide Ribonucléique
CG2 = Candidate Gène 2
Conf = conforme
CS = centre de santé
DCI = Dénomination commune internationale
DHFS = Di Hydro Folate Synthétase
DHFR = Di Hydro Folate Réductase
DHPS = Di Hydro Pteroate Synthétase
DO = Densité optique
DRC = Dépôt répartiteur du cercle
Fig = Figure
HCl = Acide Chlorhydrique
LNS = Laboratoire National de la Santé
 μ l = Micro litre
ml = Millilitre
mn = Minute
nm = Nanomètre
% = Pour cent
PfCRT = Plasmodium falciparum Chloroquine Receptor
 P^H = Potentiel hydrogène
PPM = Pharmacie Populaire du Mali
RPR = Rhône Poulenc Roher
UMPP = Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques
UV = Ultra violet.

FICHE TECHNIQUE ET RESUME

Nom : COULIBALY

Prénom : Ousmane Bakary

Titre de la Thèse : contrôle de la qualité de deux antipaludiques : la chloroquine et l'association Sulfadoxine/pyriméthamine au Laboratoire National de la santé.

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto – Stomatologie.

Secteur d'intérêt : Contrôle de la qualité

Résumé :

La disponibilité des médicaments génériques en qualité nécessite des contrôles systématiques et réguliers.

La présente étude s'inscrit dans ce cadre.

Il s'agit d'une étude prospective qui s'est déroulée de janvier 2000 à janvier 2001.

Son objectif général est de contrôler la qualité de deux antipaludiques : la Chloroquine et l'association Sulfadoxine/Pyriméthamine.

Elle a porté sur 105 échantillons de Chloroquine comprimé, 71 échantillons de Chloroquine sirop et 47 échantillons de Sulfadoxine/Pyriméthamine comprimé

178 lots étaient conformes soit 79,82 %

45 lots étaient non conformes soit 20,18%

36,19% de Chloroquine comprimé étaient non conformes.

5,63% de Chloroquine sirop étaient non conformes.

6,38% de Sulfadoxine/Pyriméthamine étaient non conformes.

Les échantillons prélevés dans le secteur parallèle (vente illicite) ont été les moins conformes : 40% non conformes.

Les causes de non-conformité ont été le sous dosage et le mauvais étiquetage.

Le test de l'identification n'a pas révélé d'absence de principe actif dans les échantillons.

Mots clés : contrôle de qualité, antipaludique, Chloroquine, Sulfadoxine/Pyriméthamine, Laboratoire National de la Santé, Mali.