

Ministère de l'Education Nationale

République du Mali  
Un Peuple- Un But- Une Foi

\*\*\*\*\*

UNIVERSITE DE BAMAKO

\*\*\*\*\*

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

Année Universitaire 2002/2003

N° 42.....

**CONTROLE DE QUALITE DE CERTAINS  
ANTIPARASITAIRES (METRONIDAZOLE ,  
MEBENDAZOLE , ALBENDAZOLE ,  
NICLOSAMIDE , PRAZIQUANTEL) AU  
LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTE.**

Thèse présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de  
Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie par :

**M<sup>lle</sup> OUMAROU GARBA Mamata**

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

**Jury :**

**Président du Jury : Pr. Boubacar Sidiki CISSE**

**Membres : Dr. Abdrahamane Sideye MAIGA**

**Dr. Benoît KOUMARE**

**Directeur de Thèse : Pr. Ousmane DOUMBIA**

Date de soutenance le ...../...../2003.

**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**  
**ANNEE UNIVERSITAIRE 2002 - 2003**

**ADMINISTRATION**

DOYEN : MOUSSA TRAORE - PROFESSEUR

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

2<sup>EME</sup> ASSESSEUR : GANGALY DIALLO - 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 Alou BA	Ophthalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie - Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-ptisiologie
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
Mr Amadou DOLO	Gynéco Obstétrique

**2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophthalmologie
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 Aïda 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
Mr Issa DIARRA	Gynéco-obstétrique

## 5. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

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 Ibrahim ALWATA

Stomatologie  
Orthopédie, Traumatologie  
Anesthésie - Réanimation  
Orthopédie Traumatologie  
Ophtalmologie  
Anatomie & Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Orthopédie - Traumatologie  
Anesthésie - Réanimation  
ORL  
ORL  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Orthopédie - Traumatologie

## D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

### 1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO  
Mr Bréhima KOUHARE  
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  
Chimie Organique  
Parasitologie – Mycologie **Chef de D.E.R.**

### 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

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

Chimie Organique  
Immunologie  
Histoembryologie  
Bactériologie-Virologie

### 3. MAITRES DE CONFERENCES

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

Biochimie  
Parasitologie  
Physiologie  
Physiologie  
Chimie Analytique

### 4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE  
Mr Sékou F.M. TRAORE  
Mr Abdoulaye DABO  
Mr Abdrahamane TOUNKARA  
Mr Ibrahim I. MAIGA  
Mr Benoît KOUHARE  
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. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

### 1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY  
Mr Mamadou K. TOURE  
Mr Mahamane MAIGA  
Mr Baba KOUMARE  
Mr Moussa TRAORE  
Mr Issa TRAORE  
Mr Mamadou M. KEITA  
Mr Hamar A. TRAORE  
Mr Dapa Aly DIALLO

Médecine Interne  
Cardiologie  
Néphrologie  
Psychiatrie, **Chef de DER**  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Médecine Interne  
Hématologie

### 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE  
Mr Bah KEITA  
Mr Boubacar DIALLO  
Mr Somita KEITA  
Mr Moussa Y. MAIGA  
Mr Abdel Kader TRAORE  
Mr Siaka SIDIBE

Pédiatrie  
Pneumo-Phtisiologie  
Cardiologie  
Dermato-Léprologie  
Gastro-entérologie  
Médecine Interne  
Radiologie

### 3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mamadou DEMBELE  
Mr Mamady KANE  
Mme Tatiana KEITA  
Mr Diankiné KAYENTAO †  
Mme TRAORE Mariam SYLLA  
Mr Adama D. KEITA  
Mme SIDIBE Assa TRAORE  
Mme Habibatou DIAWARA

Médecine Interne  
Radiologie  
Pédiatrie  
Pneumo-Phtisiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Endocrinologie  
Dermatologie

### 4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Bou DIAKITE  
Mr Bougouzié SANOGO  
Mr Saharé FONGORO  
Mr Bakoroba COULIBALY  
Mr Kassoum SANOGO  
Mr Seydou DIAKITE  
Mr Mahamadou B. CISSE  
Mr Arouna TOGORA

Psychiatrie  
Gastro-entérologie  
Néphrologie  
Psychiatrie  
Cardiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie

### 5. ASSISTANT

Mr Cheick Oumar GUINTO

Neurologie



### CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

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

### ENSEIGNANTS EN MISSION

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

# DEDICACES

Je dédie ce travail à :

✓ Mon père EL Hadj Oumarou GARBA.

C'est grâce à Allah et à ton soutien que j'ai pu réaliser ce travail.

Ton souci d'éduquer tes enfants et les enfants d'autrui, ont fait de toi un homme respectable.

Je n'oublierai jamais ta phrase :

« Le meilleur investissement que l'on puisse faire , c'est d'investir dans l'homme.»

Tu ne t'es jamais fatigué de nous donner des conseils, de nous encourager et de nous soutenir.

Ce travail est un début de récompense de tes multiples efforts.

✓ Ma mère Diama BONTIANTI.

L'éducation que tu as donnée à mes frères et à moi nous a permis de savoir comment nous conduire dans la vie.

Ton courage, ta patience et ta croyance en Dieu ont permis à la famille de surmonter beaucoup d'obstacles.

Ce travail est le fruit de tes efforts.

✓ Mon petit frère Feu Soumana OUMAROU GARBA.

Je voulais que tu sois parmi nous aujourd'hui, mais Dieu en a voulu autrement.

Je n'oublierai jamais tes encouragements.

Que ton âme repose en paix et que la terre te sois légère. Amen !

✓ Ma petite sœur Fatoumatou OUMAROU GARBA.

Tu es à la fois une sœur et une amie pour moi. Ta collaboration et ton soutien moral m'ont beaucoup aidée dans la réalisation de ce travail.

Bon courage dans tes études.

✓ Mes frères et sœurs : Amadou, Ibrahim, Jamila, Idé, Kader , Kaltoumi

Votre bonne compréhension, vos encouragements et la confiance que vous m'avez accordé ; m'ont donné le courage de réaliser ce travail.

Mon souci de ne pas vous décevoir et de vous montrer le bon exemple, a été mon arme de combat.

✓ Mon fiancé Abdou SOUMANA.

Ton affection, ton soutien moral m'ont permis de venir à bout de ce travail.

Qu' il soit le témoignage de notre amour éternel.

# REMERCIEMENTS

Mes sincères remerciements vont à :

✓ Allah le Tout Puissant, le Clément, le Miséricordieux.

Pour m'avoir donné la force et le courage de réaliser le présent travail.

✓ Mon oncle Docteur Abdou BONTIANTI.

Pour vos sages conseils et vos encouragements.

✓ Mon oncle Monsieur Idé GARBA.

Pour avoir beaucoup contribué à mon éducation.

✓ Mon oncle Monsieur Mamoudou SOUMANA.

Pour vos encouragements.

✓ Mon grand père :Feu Garba ALI

Pour vos sages conseils. Que la terre vous soit légère.

AMEN.

✓ Mon grand père EL Hadj Bontianti ZIKA

Pour m'avoir beaucoup soutenu dans la réalisation de cette thèse.

✓ Ma grand mère Feu Nayé SOUMAILA.

Que ton âme repose en paix. Amen.

✓ Ma grand mère Goro SALEY.

Pour vos conseils.

✓ Tous mes oncles, tantes, cousins, cousines, neveux et nièces.

✓ Monsieur Mamane Nassirou GARBA.

Pour m'avoir soutenu et encouragé dans mes études.

Aucun mot ne pourra exprimer ma profonde reconnaissance.

✓ Docteur Sindy BERTHE.

Pour ta gentillesse et ton aide.

✓ Docteur Mamadou Seydou KONE.

Pour m'avoir soutenu dans l'élaboration de cette thèse.

Trouvez ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

✓ Monsieur Boubacar CAMARA.

Pour l'aide que vous m'avez apportée lors de mon stage au Laboratoire National de la Santé (LNS).

✓ Tout le personnel du LNS .

Pour votre simplicité, votre solidarité et votre franche collaboration.

✓ Mes tuteurs :

• Monsieur Seydou Amory GUINDO.

Conseiller Technique au Ministère de l' Equipement et des transports.

Pour tous les efforts fournis dans la réalisation de ce travail ;

- Docteur Benoît KOUMARE.

J'ai apprécié votre extrême gentillesse et celle de votre femme ;

- Monsieur Sidi KOUMA.

Pour m'avoir soutenue et encouragée ;

- Monsieur Mahamadou BARY et votre épouse.

Vous m'avez considérée comme votre fille; je vous en remercie beaucoup.

✓ Mes amis :

Docteur Soumana YACOUBOU,  
Abdrahamane THIAM,  
Ramatou HAMIDOU LAZOUMAR,  
Fatoumata SANGARE.

Pour vos encouragements et vos conseils. Aucun mot ne pourra exprimer ma profonde reconnaissance.

✓ Tous les Professeurs de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie( FMPOS).

✓ Tous mes camarades de classe.

✓ Tous mes compatriotes.

✓ Enfin à tous ceux qui de près ou de loin m'ont aidée dans la réalisation de cette thèse.

# A NOTRE JURY

**A notre maître et président du Jury :**

**Professeur Boubacar Sidiki CISSE.**

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

**Conseiller technique au Ministère de la Santé ;**

**Professeur agrégé en Toxicologie ;**

**Professeur de Toxicologie et de Phytopharmacie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.**

Votre sagesse et l'étendue de vos connaissances méritent admiration.

La clarté de votre enseignement fait de vous un formateur admiré de tous.

Vous nous faites honneur en acceptant de présider cette thèse.

Nous vous en remercions profondément.

**A notre maître et juge :**

**Docteur Abdrahamane Sideye MAIGA .**

**Medecin;**

**Maître de conférence;**

**Chef de Section de Parasitologie à l'INRSP.**

Votre abord facile et votre gentillesse font de vous un maître admirable.

Votre esprit d'ouverture et votre amour pour le travail bien fait font de vous un exemple à envier et à suivre.

Trouvez, ici l'expression de notre profonde gratitude.

**A notre maître et juge :**

**Docteur Benoît KOUMARE**

**Pharmacien ;**

**Maître Assistant de Chimie Analytique ;**

**Chef de service de la Pharmacie Initiative de Bamako de l'Hôpital Nationale du Point G.**

Nous avons apprécié votre simplicité, votre esprit de tolérance et de compréhension.

Vos qualités intellectuelles et humaines font de vous une référence.

L'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse nous comble.

Cher maître, veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

**A notre maître et directeur de thèse :**

**Professeur Ousmane DOUMBIA**

**Agrégé de Chimie Thérapeutique ;**

**Professeur de Chimie Thérapeutique à la FMPOS;**

**Directeur général par intérim de l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques (UMPP) ;**

**Directeur du Laboratoire National de la Santé.**

Vos qualités scientifiques et votre amour pour le travail bien fait ont forgé en vous l'estime et l'admiration de tous.

Votre humanisme, votre disponibilité permanente et votre esprit de compréhension nous ont permis de réaliser ce travail.

Vous nous avez fait honneur en acceptant d'encadrer ce travail.

Cher Professeur, veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et notre respect.

## LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AO : Appels d' Offres

ASACO : Association de Santé Communautaire.

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

Cm : Centimètre.

CS : Centre de Santé.

CSCOM : Centre de Santé Communautaire.

°C : Degré Celsius.

DO : Densité Optique.

DPM: Direction de la Pharmacie et du Médicament

DRC : Dépôt Répartiteur Cercle.

DVCS : Dépôt Vente du Centre de Santé

LNS : Laboratoire National de la Santé

Mg : Milligramme

Nm : Nanomètre

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

%: Pourcentage

PPM : Pharmacie Populaire du Mali.

P.a : Principe actif

PCR : polymerase Chain Reaction ( Réaction de polymérisation en chaîne).

PE : Prise d'essai

PH : Potentiel d'Hydrogène

ReMed : Réseau Médicaments et Développement

Spectro : spectrophotomètre.

UMPP: Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques

UV : Ultra-violet

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION :</b> .....	<b>1</b>
<b>GENERALITES :</b> .....	<b>4</b>
<b>1- GENERALITES SUR LES PARASITES :</b> .....	<b>5</b>
1.1 Historique :.....	5
1.2 Quelques définitions et notions préalables :.....	6
1.3 Les principales parasitoses :.....	7
1.4 Exemples de certaines parasitoses et leur chimiothérapie :.....	9
<b>2- ETUDE DES CINQ MOLECULES :</b> .....	<b>15</b>
2.1. Métronidazole : .....	15
2.2. Mébendazole :.....	17
2.3. Albendazole :.....	19
2.4. Niclosamide :.....	20
2.5. Praziquantel :.....	21
<b>3- NOTIONS ESSENTIELLES SUR LE MEDICAMENT ET LE CONTROLE DE QUALITE :</b> .....	<b>22</b>
3.1 Médicament :.....	22
3.2 Contrôle de qualité :.....	26
<b>4- METHODES GENERALES D'ANALYSE :</b> .....	<b>28</b>
4.1 Examen visuel :.....	28
4.2 Etiquetage :.....	28
4.3 Essais :.....	29
4.4 Identification :.....	31
4.5 Dosage : .....	32
<b>TRAVAUX PERSONNELS .....</b>	<b>37</b>
1- Méthodologie :.....	38
1.1 Type et lieu d'étude :.....	39
1.2 Echantillonnage :.....	39
1.3 Traitement des données :.....	39
1.4 Méthodes analytiques :.....	39
<b>2 - RESULTATS.....</b>	<b>41</b>
2.1 Classification des échantillons :.....	42
2.2 Analyse des Résultats :.....	51
<b>3 - COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS.....</b>	<b>63</b>
3.1 Les Limites de l'étude :.....	64
3.2 Méthodes d'analyse :.....	64
3.3 Résultats :.....	65
<b>4 - CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>69</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>72</b>

# INTRODUCTION

Le concept du médicament essentiel lancé par l'OMS dans les années 1975 a permis à la plus grande partie de la population mondiale d'accéder à un niveau de santé acceptable (11).

A l'heure actuelle, il est à constater que le marché mondial des médicaments essentiels provenant de plusieurs sources manque d'une harmonisation internationale des réglementations avec, pour conséquence, une qualité souvent insuffisante de ces médicaments notamment ceux destinés aux pays en développement. (3)

L'altération des principes actifs par les conditions climatiques tropicales, les fabrications non conformes de certains industriels peu scrupuleux, l'existence des circuits frauduleux font que ces médicaments essentiels multisources doivent être soumis à des contrôles stricts.

C'est ainsi que nous nous sommes intéressés à contrôler la qualité de cinq molécules antiparasitaires (Mébendazole, Métronidazole, Albendazole, Niclosamide et Praziquantel).

Des études de contrôle de qualité ont été déjà réalisées dans plusieurs pays.

- ✓ Au Mali sur les formes galéniques solides destinées à la voie orale (29) la chloroquine et l'association sulfadoxine/pyriméthamine (5), les formes galéniques injectables (27), la gentamicine (32), l'ibuprofène (6).
- ✓ Au Niger sur les antibiotiques (1).
- ✓ Dans trois pays africains : Cameroun, Madagascar, Tchad (19).  
Notre choix découle du fait :
- ✓ De la particularité du sujet car aucune étude n'a concerné uniquement ces cinq molécules.
- ✓ Que les maladies parasitaires ont une prévalence maximale dans nos pays en développement.(10)
- ✓ Que ces cinq molécules sont les plus utilisées dans le traitement des amibiases (Métronidazole) et des helminthiases (Mébendazole, Albendazole, Niclosamide, Praziquantel).

Notre étude a comme objectifs :

✓ **Objectif général ;**

- Contrôler la qualité du Mébendazole, Métronidazole, Albendazole, Praziquantel et Niclosamide.

✓ **Objectifs spécifiques :**

- Réaliser le contrôle de qualité des médicaments concernés par l'étude ;
- Identifier les principes actifs ;
- Déterminer la teneur de ces principes actifs ;
- Répertorier les sources d'approvisionnement ;
- Formuler des recommandations.

# GENERALITES

## 1- Généralités sur les parasites :

Les maladies parasitaires dues à des protozoaires et à des helminthes (vers) pathogènes affectent plus de 3 milliards d'humains dans le monde, leur poids est lourd, en terme de santé publique comme d'économie, particulièrement dans les pays les moins développés où leur prévalence est maximale.(10)

Les conditions qui favorisent ces infections incluent la mauvaise hygiène (personnelle et environnementale) et l'insuffisance d'éducation sanitaire ; les baisses de résistance de l'hôte (notamment par malnutrition) ; la surpopulation, la prolifération incontrôlée des vecteurs et des réservoirs de ces infections ; les migrations de populations, souvent dues à des guerres, mais aussi aux voyages internationaux ; et, finalement, la résistance croissante aux produits utilisés pour la chimiothérapie ou la lutte contre les vecteurs.

Malgré, des progrès encourageants dans le développement de vaccins, la chimiothérapie reste le seul moyen efficace et peu coûteux, de maîtriser la plupart des infections parasitaires. (10)

### 1.1 Historique :

- ✓ 1.500 avant Jésus Christ (JC) en Egypte, la bilharziose et la filaire de Médine ont été signalées dans la Bible.
- ✓ 400 avant JC en Grèce, Hippocrate décrit le paludisme, du kyste hydatique.
- ✓ 200 après JC, Galien rapporte des cas de vers intestinaux.
- ✓ Au XIV<sup>e</sup> siècle, les helminthiases ont été signalées.
- ✓ Au XVII<sup>e</sup> siècle, le quinquina a été reconnu comme antipaludique en Europe.
- 1670 : Leewenhock invente le microscope.
- 1700 : Notion de cycles évolutifs des microorganismes.
- XIX<sup>e</sup> siècle : Morphologie et cycles des principaux parasites.
- 1943 : Chloroquine
- 1948 : Stades hépatiques du cycle des *Plasmodium*.
- Années 60 : Diagnostic immunologique des microorganismes.
- 1969 : Chloroquinorésistance en Asie, Amérique et Afrique.
- 1970 : Cycle du toxoplasme élucidé.
- 1976 : Culture in vitro du *Plasmodium*.

Années 80 : Premiers essais de vaccination antiparasitaires

Années 90 : Diagnostic par PCR (30).

## 1.2 Quelques définitions et notions préalables :

Parasites : «celui qui vit avec»

Modes de parasitisme :

- ✓ accidentel : ex : larves de mouches sur une plaie.
- ✓ facultatif : ex : champignons.
- ✓ obligatoire :
- \* temporaire : ex : moustiques.
- \* périodique : ex : helminthes adultes : Ascaris.
- \* permanent : ex : Ténias.

Localisation des parasites :

- \* ectoparasites : peau et cavités accessibles ex : arthropodes, champignons.
- \* endoparasites : cavités profondes et tissus ex : plasmodium et schistosomes.

Cycle évolutif : « ensemble des transformations obligatoires subies par un parasite pour passer d'une génération à la suivante » représenté par un cycle.

\* cycle direct (parasite monoxène) : un seul hôte (espèce ou groupe d'espèces animales) + milieu extérieur.

\* cycle indirect (parasite hétéroxène) 2 ou plus de 2 hôtes (d'espèces différentes) qui se succèdent obligatoirement.

HD : hôte définitif (héberge la forme sexuée du parasite).

HI : hôte intermédiaire (forme asexuée du parasite)

Hôte paraténique : d'attente : non obligatoire.

Epidémiologie : « ensemble des facteurs conditionnant l'existence et le maintien de la maladie parasitaire »

Notion de péril fécal : maladie transmise à l'homme par les excréments.

Le plus souvent maladie à cycle direct dont l'hôte est l'homme et dont le parasite s'exteriorise par les matières fécales. La transmission à l'homme sain se fait par ingestion d'eau, de crudités souillées ou par les mains sales portées à la bouche. Sans précision, il s'agit d'un péril fécal humain ex : amibiase, ascaridiose.

S'il s'agit des déjections d'animaux qui sont contaminantes pour l'homme, on parlera de « péril fécal animal » ; il peut alors s'agir d'une parasitose à cycle indirect ex : hydatidose (30).

### **1.3 Les principales parasitoses :**

#### **1.3.1 Les helminthiases :**

Elles sont causées par les Plathelminthes(vers plats) et les Nemathelminthes(vers ronds).

L'embranchement des Plathelminthes est constitué par deux classes : les Cestodes et les Trématodes.

L'embranchement des Nemathelminthes comprend une seule classe celle des Nematodes parmi laquelle nous avons les ovipares et les vivipares.

##### **13.1.1 Les cestodoses :**

- ✓ téniasis
- ✓ hydatidose
- ✓ échinococcose alvéolaire
- ✓ hymenolepiase
- ✓ dipylidiose
- ✓ bothriocéphalose.

##### **1.3.1.2 Les trématodoses :**

- ✓ fasciolose
- ✓ clonorchiose
- ✓ opisthorchiase
- ✓ paragonimose
- ✓ bilharziose rectale
- ✓ bilharziose urinaire
- ✓ bilharziose artérioso-veineuse.

### 1.3.1.3 Les nématodoses :

- ✓ ascaridiose
- ✓ trichocéphalose
- ✓ oxyurose
- ✓ anisakiase
- ✓ toxocarose
- ✓ ankylostomose
- ✓ anguillulose
- ✓ trichinellose
- ✓ wuchereriose
- ✓ loase
- ✓ onchocercose
- ✓ dracunculose.

### 1.3.2 Les protozooses :

- ✓ amibiase
- ✓ giardiase
- ✓ trichomonose
- ✓ leishmanioses
- ✓ maladie du sommeil : trypanosomose africaine
- ✓ maladie de chagas : trypanosomose américaine
- ✓ balantidiose
- ✓ isosporose
- ✓ cyclospore
- ✓ cryptosporidiose
- ✓ sarcocystose
- ✓ paludisme
- ✓ pneumocystose.

### 1.3.3 Pathologies dues à des arthropodes :

- ✓ gale sarcastique
- ✓ pédiculose de la tête
- ✓ pédiculose du corps
- ✓ phtiriase
- ✓ myiases (30)

### **1.3.4 Mycologie médicale :**

- ✓ dermatophytoses
- ✓ candidoses
- ✓ cryptococcoses
- ✓ pityriasis versicolore
- ✓ aspergilloses.

## **1.4 Exemples de certaines parasitoses et leur chimiothérapie :**

### **1.4.1 Protozooses :**

Les êtres humains sont les hôtes d'une grande variété des protozoaires parasites, qui peuvent être transmis par des insectes vecteurs, directement à partir d'un réservoir animal ou d'une personne à une autre. Parce que les protozoaires se multiplient chez leurs hôtes, et qu'il n'y a pas encore de vaccination, la chimiothérapie reste la seule manière pratique de traiter des individus infectés et de réduire la transmission.

La plupart des médicaments antiprotozoaires sont anciens, parce qu'ils n'ont pas été remplacés par des produits meilleurs.

Dans certaines protozooses importantes, comme la trypanosomose à *T. rhodesiense* ou le stade chronique de la maladie de Chagas, il n'existe toujours pas de traitement satisfaisant. Par ailleurs, les médicaments efficaces sont souvent toxiques aux doses thérapeutiques, et dans bien des cas leur utilisation sur une large échelle aboutit à des résistances accrues (10).

#### **1.4.1.1 Amibiase :**

Environ 480 millions de personnes sont infectées par *Entamoeba histolytica* à travers le monde, et parmi elles, 10 % développent une maladie patente.

L'infection est exclusivement d'origine fécale, et les êtres humains sont les seuls hôtes connus.

La transmission atteint particulièrement les groupes socio-économiques les plus défavorisés, les sujets contraints à vivre en collectivité et les homosexuels, lorsque les conditions d'hygiène sont déficientes.

Les médicaments utilisés pour traiter l'amibiase se divisent en antiambiens de contact (luminaux), antiambiens tissulaires (systémiques) et produits mixtes.

Les antiambiens de contact, dont l'exemple est le furoate de diloxanide, ne sont actifs que contre les amibes intestinales. Ces substances peuvent être utilisées seules pour traiter des formes asymptomatiques ou bénignes d'amibiase ; on peut aussi les utiliser conjointement avec des antiambiens tissulaires ou mixtes pour un traitement définitif.

Les amoebicides tissulaires ne sont actifs que contre les formes invasives de l'amibiase. Ces produits ont été employés à l'origine pour traiter la dysenterie amibienne aiguë (déhydro-émétine) ou les abcès hépatiques (déhydro-émétine ou chloroquine), mais ils ne sont plus que rarement utilisés maintenant, à moins d'échec ou d'effets secondaires inacceptables des autres traitements. Les amoebicides mixtes sont actifs à la fois contre les formes intestinales et contre les formes tissulaires de l'amibiase.

Le métronidazole, un dérivé nitro-imidazolé, est le prototype des amoebicides mixtes, et son emploi a révolutionné le traitement de cette maladie. Toutefois, le métronidazole est très bien absorbé et peut, de ce fait, ne pas atteindre le gros intestin à une concentration suffisante pour être efficace, il est ainsi plus efficace contre les amibiases tissulaires que contre les formes intestinales.

Des antibiotiques comme le paromomycine, un aminoglycoside amoebicide ou une tétracycline peuvent être associés au métronidazole dans le traitement des formes intestinales graves.

On réalise habituellement, après le métronidazole, une cure d'un antiambien de contact pour assurer le traitement radical.

#### **1.4.1.2 Giardiase :**

Elle est due à *Giardia lamblia*, et c'est la plus fréquente des protozooses intestinales dans les pays développés, y compris les Etats-Unis (wolfe, 1992 ; Hill 1993).

La plupart des infections sont asymptomatiques, mais il peut y avoir des cas isolés et même des épidémies de diarrhée, transitoire ou persistante. Le parasite peut être responsable d'une malabsorption, qui se manifeste par une stéatorrhée et une perte de poids.

La transmission se fait par ingestion de kystes, généralement secondaire à une contamination fécale de l'eau de boisson ou des aliments, en particulier chez des voyageurs venant de zones d'endémie. Les randonneurs et les campeurs s'infectent en buvant des eaux superficielles, dans les ruisseaux ou les lacs ; les épidémies surviennent lors de la contamination d'un système d'adduction d'eau.

Bien qu'il n'ait besoin d'aucun hôte intermédiaire, certains mammifères peuvent jouer le rôle de réservoir animal.

La contamination interhumaine est particulièrement fréquente dans les crèches, aussi bien que chez les sujets vivant en collectivité et chez les homosexuels. Les kystes ingérés se transforment en trophozoïtes mobiles dans la partie supérieure de l'intestin grêle : c'est là qu'ils peuvent éventuellement être pathogènes.

Le métronidazole ou la quinacrine sont les médicaments habituellement efficaces.

#### **1.4.1.3 Trichomonase :**

Elle est également due à un flagellé, *trichomonas vaginalis*. Ce protozoaire habite le tractus génito-urinaire humain, où il peut induire une vaginite chez la femme, une urétrite chez l'homme. La transmission est avant tout sexuelle et plus de 200 millions de personnes s'infectent chaque année dans le monde. Aux Etats Unis, au moins 3 millions de femmes sont atteintes chaque année, et la prévalence est plus élevée chez celles qui ont de multiples partenaires sexuels (Heine et Mc Gregor, 1993). On ne trouve dans les sécrétions infectées que des formes trophozoïtes de *T. vaginalis*.

Les cas confirmés sont traités avec succès par une cure unique de métronidazole (10).

#### **1.4.2. Helminthiases :**

Plus de deux milliards d'êtres humains souffrent à des degrés divers d'infestations par les helminthes. La promiscuité humaine grandissante, le manque d'hygiène, la pollution, l'infestation animal, la mauvaise gestion de l'eau douce ne font qu'augmenter ce chiffre. C'est dire l'importance des anthelminthiques qui intéressent à la fois la médecine humaine et la médecine vétérinaire (12).

Les anthelminthiques sont des composés qui agissent localement en favorisant l'expulsion intestinale des vers adultes ou au niveau systémique en éliminant soit les adultes soit les autres formes parasitaires évolutives qui colonisent les organes et les tissus.

Les vers pathogènes pour l'homme sont des métazoaires habituellement subdivisés en vers cylindriques (nématodes) et en deux types de vers plats : les trématodes et les cestodes (10).

#### 1.4.2.1 Les nématodes :

✓ *Ascaris lumbricoïdes* : *A. lumbricoïdes* est cosmopolite et touche environ 25 % de la population mondiale. Bien que les ascaridioses soient peu fréquentes sous les climats tempérés, le parasite est particulièrement prospère en zones chaudes. Dans les régions tropicales, 70-90 % d'une population peuvent être infectés. Dans les zones rurales du sud-ouest des Etats-Unis l'incidence de l'ascaridiose est élevée chez les enfants des familles les plus pauvres. L'homme se contamine par ingestion d'aliments souillés par des œufs embryonnés.

Les plus anciens des ascaricides ont été remplacés par des composés plus efficaces et moins toxiques.

Le mébendazole, le pamoate de pyrantel et l'albendazole sont les médicaments de choix.

La pipérazine est efficace, mais elle est moins souvent utilisée car elle est parfois neurotoxique ou responsable de réactions d'hypersensibilité. Chacun de ces médicaments entraîne la guérison dans presque 100 % des cas. Si l'ascaridiose est associée à une ankylostomose, une attention particulière doit être portée au traitement de cette dernière pour éviter d'induire une mortalité inhabituelle due aux ascaris. En effet, ces derniers peuvent se bloquer dans la lumière de l'appendice et provoquer des symptômes d'appendicite.

Ils peuvent occlure le canal biliaire principal et éventuellement coloniser le parenchyme hépatique.

Des perforations intestinales suivies de péritonites sont plus rares. Si les *Ascaris* sont généralement peu mobiles, ils peuvent s'agglutiner en une masse irritante et être source d'occlusion intestinale. Dans ces infections mixtes, il convient d'utiliser le mébendazole ou l'albendazole, car ces substances sont particulièrement efficaces contre l'*ascaris* et les deux espèces d'ankylostomes.

✓ **Ankylostome** : *Necator americanus* et *Ankylostoma duodenale*.

*N. americanus* prédomine aux Etats Unis alors que *A. duodénale* sévit presque exclusivement dans les autres régions du monde. Ces espèces proches touchent plus de 20 % de la population humaine et sévissent surtout entre les latitudes 30°S et 40°N. Leur implantation plus au Nord, dans les zones climatiques similaires, est le fait des voyageurs infectés. Des conditions voisines existent dans les mines et les grands tunnels des montagnes, d'où les noms de « maladie du mineur » ou de « maladie des tunnels ».

Le mébendazole et l'albendazole sont maintenant les médicaments de première intention pour traiter *N. americanus* et *A. duodénale*, ayant tous deux l'avantage d'être efficaces contre d'autres vers ronds en cas de polyparasitisme (10).

#### 1.4.2.2 Les cestodes :

✓ ***Taenia saginata*** : L'homme est l'hôte définitif de *Taenia Saginata*, le ver plat du bœuf. Ce cestode, le plus courant, est habituellement diagnostiqué après extériorisation anale de proglottis.

Il est cosmopolite et produit rarement des manifestations cliniques bruyantes. Toutefois, cette parasitose doit être différenciée de celle due à *Taenia Solium*.

Le praziquantel et le Niclosamide sont les médicaments de choix du Taeniasis à *T. Saginata*.

Tous deux sont très efficaces, simples d'administration et, de façon comparable, dénués d'effets secondaires. La guérison est difficile à affirmer, car le ver (anneaux et scolex) est en général partiellement digéré lors de l'expulsion.

La guérison ne peut être considérée comme acquise que 4 mois après le traitement si aucun anneau n'est alors extériorisé.

Si le diagnostic parasitologique est incertain, le Praziquantel est le médicament à préférer en raison du risque de cysticercose.

✓ ***Taenia solium*** : *T. solium*, le vers plat du porc, est aussi cosmopolite.

Le seul danger de l'infection est la cysticercose, due à la présence de larves cysticerques dans les tissus de l'homme.

Cette auto-infection par les œufs du parasite résulte habituellement soit de l'ingestion d'aliments contaminés par des matières fécales soit d'œufs libérés par un anneau grvide remonté au niveau du duodénum où ses membranes externes sont détruites.

Dans chaque cas, les larves libérées gagnent la circulation et les tissus, comme elle le font chez l'hôte intermédiaire, le porc. La gravité de l'affection dépend de la localisation tissulaire des larves.

Les localisations les plus fréquentes sont le cerveau, l'orbite, les muscles, le foie et les poumons.

Le praziquantel est préféré au Niclosamide lors du Taeniasis à *T. solium*.

L'albendazole et le praziquantel sont les médicaments de choix de la cysticercose et certaines études suggèrent une efficacité supérieure de l'albendazole (10).

#### 1.4.2.3 Les Trématodes :

✓ ***Schistosoma haematobium*, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*** : ce sont les principales espèces responsables des Schistosomoses humaines. *Schistosoma intercalatum* et *Schistosoma Mekongi* sont plus rares.

Ces infections touchent plus de 200 millions d'individus, et plus de 500 millions sont soumis au risque d'infection. La Schistosomose est largement distribuée sur tout le continent Sud-américain, dans certaines îles des caraïbes (*S. mansoni*), sur la péninsule Arabique et en Afrique (*S. mansoni* et *S. haematobium*), en Chine, aux philippines et en Indonésie (*S. japonicum*). Les hôtes intermédiaires, des mollusques d'eau douce, transmettent l'infection dont l'extension est parallèle au développement de l'agriculture et des installations hydraulique.

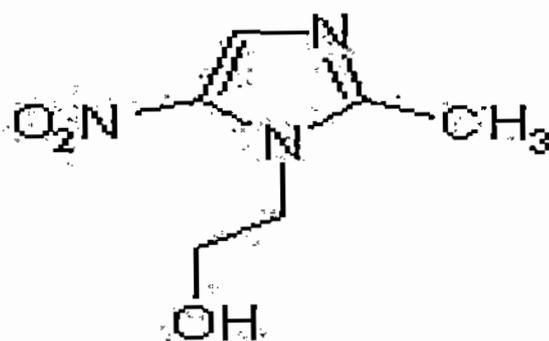
La bilharziose, maladie liée à l'intensité de l'infestation, est avant tout une affection hépato-splénique et intestinale (*S. mansoni* et *S. japonicum*) ou uro-génitale (*S. haematobium*).

Le praziquantel est le médicament de choix de toutes les bilharzioses humaines. Administré *per os* en prise unique ou en plusieurs prises réparties sur la même journée, il n'a pas d'effet néfaste et est efficace (10).

## 2- Etude des cinq molécules :

### 2.1. Métronidazole :

**2.1.1 Structure chimique :** Le métronidazole est un nitro-5 imidazolé.



(Méthyl-2 nitro-5  
1H-imidazolyl-1)-2  
éthanol.

### Métronidazole

#### 2.1.2 Mécanisme d'action :

Le Métronidazole peut être considéré comme un promédicament en ce sens qu'il nécessite une activation métabolique par l'organisme sensible.

L'activité antimicrobienne du Métronidazole résulte probablement de la formation d'intermédiaires labiles.

Les étapes moléculaires au cours desquelles ces intermédiaires détruisent les cellules n'ont pas été définies, mais concernent probablement les macromolécules cellulaires l'ADN, les protéines ou les membranes (10).

### 2.1.3 Indications posologies :

Les indications de ces antiparasitaires reposant soit sur leurs actions locales, soit sur leurs effets systémiques, concernent donc des infections localisées et des infections systémiques, à germes sensibles .

1. Infections vaginales et Uro-génitales à *Trichomonas* : Le métronidazole par voie orale et locale, est très efficace pour le traitement des infections du tractus Uro-génital mâle et femelle par *Trichomonas vaginalis*.

Le traitement consiste, en l'administration du Métronidazole en une seule prise de 2 g (pour une femme) ou de 500 mg par voie orale en deux prises, pendant 10 jours (pour une urétrite masculine).

2. Infection amibienne : Le métronidazole est considéré à l'heure actuelle, comme le traitement de choix de toutes les formes d'amibiases : intestinale ou tissulaire ; des doses de l'ordre de 750 mg à 1,5 g/j en 3 prises (chez l'adulte) et parfois davantage, sont conseillées pendant 5 à 10 jours.
3. Infections à *Giardia* : on préconise, chez l'adulte, une dose de 2 g/j en une prise orale, 3 jours de suite pour l'éradication du parasite.
4. Infections à germes anaérobies
5. Prévention des infections postopératoires .
6. Traitement des infections postopératoires à anaérobies

### 2.1.4 Interactions médicamenteuses : certaines sont dangereuses :

- ✓ le Métronidazole exerce un effet antabuse : son association à la prise d'éthanol est formellement contre indiquée ; il ne faut pas non plus l'associer au disulfirame ;

- ✓ il exerce en outre une certaine action inhibitrice enzymatique qui peut majorer les effets de médicaments associés, comme les antivitaminés K, les curarisants utilisés au cours de l'anesthésie (vécuronium) certains anticancéreux (5-fluorouracile)

### 2.1.5 Effets indésirables toxiques :

- ✓ troubles digestifs, de la fatigue, une coloration sombre des urines, des éruptions cutanées ;
- ✓ plus rares, mais plus graves, des neuropathies périphériques (régressives à l'arrêt des prises) ;
- ✓ des leucopénies ;
- ✓ des vertiges, des céphalées.

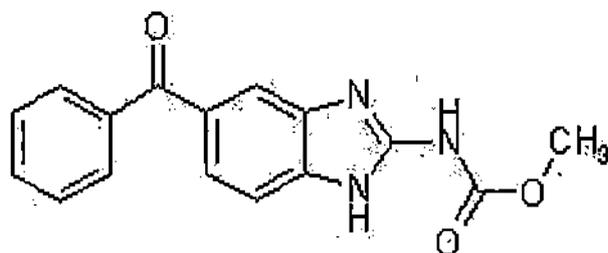
### 2.1.6 Contre-indications-précautions d'emploi :

Ce sont des contre-indications « de bon sens » :

- ✓ grossesse (surtout pendant le 1<sup>er</sup> mois), allaitement ;
- ✓ malades présentant ou ayant présenté des anomalies de la formule sanguine ;
- ✓ sujets sensibilisés aux dérivés imidazolés (12).

## 2-2 Mébendazole :

### 2.2.1 Structure chimique et mécanisme d'action :



**Benzoyl-5 benzimidazole-2-carbamate de méthyle.**

**Mébendazole**

Le mébendazole est un dérivé benzimidazole, il interfère avec la synthèse de la tubuline cellulaire du ver, perturbant l'absorption du glucose et les fonctions digestives normales du ver et entraînant un phénomène d'autolyse (7).

## **2.2.2 Indications thérapeutiques :**

Traitement de masse des infestations simples ou mixtes à oxyures (*Enterobius vermicularis*), trichocéphales (*Trichuris trichiura*), ascaris (*Ascaris lumbricoides*), ankylostomes (*Ancylostoma duodénale*, *Necator americanus*), anguillules (*Strongyloides stercoralis*), ténia (7).

## **2.2.3 Posologie :**

Le mébendazole est toujours administré *per os* et les mêmes doses sont utilisées chez l'adulte et les enfants de plus de deux ans.

En cas d'oxyurose, un seul comprimé de 100 mg suffit, un second devant être administré deux semaines plus tard. En cas d'ascaridiose, de trichocéphalose et d'ankylostomose, il est prescrit 3 jours consécutifs, à raison de 100 mg matin et soir. En l'absence de guérison 3 semaines après, une deuxième cure doit être prescrite.

Le jeûne ou la purge ne sont pas nécessaires (10).

## **2.2.4 Toxicité, effets secondaires, précautions d'emploi et contre indications :**

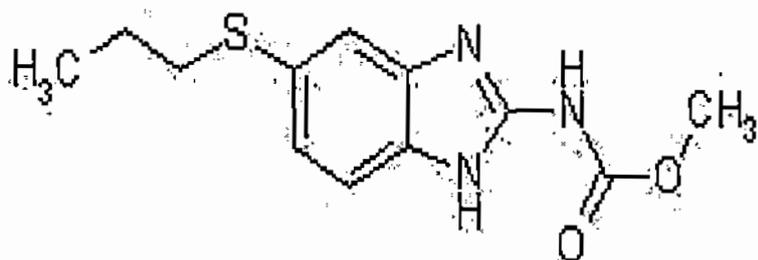
Le mébendazole n'a pas de franche toxicité systémique en traitement médical de routine, même en cas d'anémie ou de malnutrition.

Ceci résulte probablement de sa faible biodisponibilité.

Des douleurs abdominales transitoires et des diarrhées sont survenues en cas d'infestation massive et lors de l'extériorisation intestinale des vers. De rares effets secondaires surviennent chez les patients traités avec de fortes doses de mébendazole : réactions allergiques, alopecie, neutropénie réversible, agranulocytose et hypospermie. Le mébendazole est potentiellement embryotoxique et tératogène chez l'animal ; de tels effets peuvent survenir chez la rate gestante à des doses orales aussi faibles que 10 mg/kg. Le mébendazole ne doit donc pas être prescrit à la femme enceinte, aux enfants de moins de 2 ans ou aux sujets ayant des antécédents d'allergie à ce médicament (10).

## 2-3 Albendazole :

### 2.3.1 Structure chimique et mécanisme d'action :



Méthyl 5'-propylthio-1H-benzimidazol-2-ylcarbamate

### Albendazole

L' albendazole est un dérivé benzimidazole, qui agit sur les nématodes et la plupart des cestodes ; il inhibe chez le parasite, la polymérisation de la tubuline nécessaire à l'édification du cytosquelette et bloque son métabolisme énergétique.

### 2.3.2 Contre indication formelle :

La résorption par l'hôte est faible, cependant l'albendazole s'est révélé tératogène et embryotoxique chez le rat et le lapin, et son usage est formellement contre indiqué chez la femme enceinte ou susceptible de le devenir sous traitement.

### 2.3.3 Indications :

C'est l'infestation par un ou plusieurs des vers suivants : oxyures, ascaris, ankylostomes, anguillules.

### 2.3.4 Posologie :

Elle dépend de l'âge du patient, du type de parasite ; pour un adulte, il peut s'agir d'une prise unique de 400 mg, ou d'un traitement de 400 mg/j pendant 3 ou 7 jours suivant le parasite.

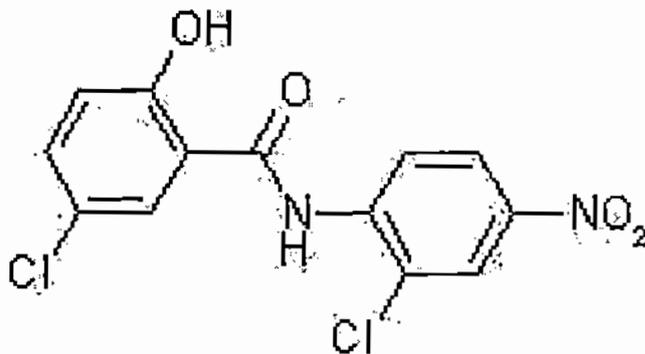
### 2.3.5 Effets indésirables :

• Troubles gastro-intestinaux, céphalées (12).

## • 2-4 Niclosamide :

### 2.4.1 Structure chimique :

Le niclosamide est un dérivé salicylanide halogéné.



2',5- Dichloro-4'-nitrosalicylanilide.

### Niclosamide

### 2.4.2 Spectre d'action indications et mécanisme d'action :

Le niclosamide est un excellent taenicide, actif en perturbant le métabolisme des sucres du parasite, en provoquant sa désinsertion de la muqueuse intestinale et sa destruction par les enzymes digestives. Actif contre *Taenia saginata*, *Taenia solium*, bothriocéphale.

### 2.4.3 Posologie :

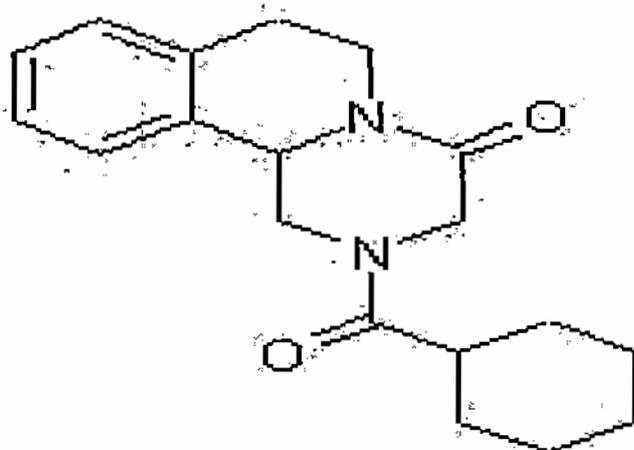
Elle est pour un adulte, de 2 à 4 comprimés à mâcher en deux fois au cours de la journée, pour une seule cure diète hydrique, abstention d'alcool. Le parasite, lysé, n'est généralement par retrouvé dans les selles.

#### 2.4.4 Effets indésirables :

Pratiquement pas résorbé (sauf en cas d'ingestion simultanée d'alcool), le niclosamide a peu d'effets secondaires et pas de contre indications (12). On peut observer de légers troubles digestifs (13).

#### 2-5 Praziquantel :

##### 2.5.1 Structure chimique :



(Cyclohexylcarbonyl)-2 hexahydro-

1,2,3,6,7,11b 4H-pyrazino[2,1-a] isoquinoléine-4.

**Praziquantel**

Le praziquantel est un pyrazino-iso quinoléine, série chimique dont l'efficacité contre les cestodes et les trématodes a été découverte en 1972.

##### 2.5.2 Spectre d'action indications :

Le praziquantel est actif contre la plupart des trématodes et parasites de l'homme :

✓ les bilharzies :

- *Schistosoma haematobium* et *Schistosoma mansoni* ;
- *Schistosoma japonicum* et *Schistosoma intercalatum*.

✓ Les douves :

- douve du foie : *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* ;
- douve pulmonaire : *Paragonimus westermani*.

### **2.5.3 Mécanisme d'action :**

Sur le parasite, ce produit agit par paralysie spastique, puis vacuolisation du cytoplasme et lyse.

### **2.5.4 Indications :**

Ce sont donc les bilharzioses et les distomatoses.

### **2.5.5 Posologie précautions d'emploi :**

La posologie varie selon la nature du parasite et le poids du malade, entre 20 et 30 mg/kg, en cure généralement unique, en plusieurs prises repartis dans la journée.

En cas de cysticercose cérébrale, une hospitalisation est nécessaire (lyse du parasite = accidents neurologiques possibles) en cas de cysticercose oculaire, le produit ne doit pas être utilisé.

### **2.5.6 Effets indésirables :**

Ce sont des troubles digestifs, des manifestations allergiques (12).

### **2.5.7 Contre Indications :**

- ✓ Cysticercose oculaire ;
- ✓ Femme enceinte (8).

## **3- Notions essentielles sur le médicament et le contrôle de qualité :**

### **3.1 Médicament :**

#### **3.1.1 Définition du médicament :**

Le médicament est défini par l'article L 511 du code de la santé publique de la façon suivante : « On entend par « médicament » toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines , 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 des fonctions organiques ».

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

✓ **principe actif ou élément actif :**

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

- ✓ **L'excipient ou véhicule ou adjuvant :** c'est une substance ou mélanges de substances inactives par elles-mêmes sur la maladie, qui utilisé dans la formulation, facilite la préparation et l'emploi du médicament.

L'excipient en outre peut jouer un rôle important dans la libération du principe actif à partir du médicament et par là modifier son activité thérapeutique.

✓ **Le conditionnement ou l'emballage :** il existe deux types :

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

### **3.1.3 Forme galénique :**

Une forme galénique est un état dans lequel les constituants du médicament sont réunis afin d'assurer une présentation médicamenteuse la mieux adaptée au traitement d'une maladie déterminée.

#### **3.1.4 Le concept des médicaments essentiels :**

Les médicaments essentiels sont ceux qui satisfont aux besoins prioritaires de la population en matière de soins de santé.

Ils sont choisis compte tenu de leur intérêt en santé publique, des données sur leur efficacité et leur innocuité, et de leur coût efficacité par rapport à d'autres médicaments.

Ils doivent être disponibles à tout moment dans le cadre de systèmes de santé fonctionnels, en quantité suffisante, sous une forme appropriée, avec une qualité assurée (16).

Ils doivent être vendus à un prix accessible aux individus et aux communautés.

#### **3.1.5 Médicaments génériques :**

Les médicaments génériques sont des produits dont l'exploitation ne fait l'objet d'aucun brevet, soit qu'ils soient tombés dans le domaine public, soit qu'aucun brevet n'ait jamais été déposé. Le marché de ces médicaments se subdivise en deux catégories : les produits génériques vendus sous un nom déposé, qui ne font l'objet d'aucun brevet mais sont vendus sous un nom de spécialité et les produits génériques vendus à bas prix sous une désignation commune par de nombreuses sociétés (15).

#### **3.1.6 Dénomination commune internationale (DCI) :**

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 (5).

#### **3.1.7 Nom de spécialité ou nom de marque :**

Dans ce domaine du nom de spécialité, l'imagination est reine et la création d'un nom de marque se réfère aux seuls impératifs commerciaux : il s'agit de faire prescrire le médicament, de préférence à son concurrent, à la fois en frappant de façon consciente ou inconsciente l'esprit du médecin par une représentation symbolique flatteuse de son efficacité et de sa sécurité d'emploi, et en aidant la mémoire du prescripteur ; il s'agit aussi de faire apparaître la spécialité comme le seul représentant d'un groupe thérapeutique, et ainsi de permettre une campagne publicitaire ciblée sur un « créneau de vente » (12).

### **3.1.8 Comprimés :**

Les comprimés sont des préparations, de consistance solide, contenant chacun une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs et sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules.

Ils sont destinés à la voie orale. Certains comprimés sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration, certains, enfin doivent séjourner dans la bouche pour y libérer le principe actif (20).

Mais d'autres formes d'administration sont également possibles : implants, comprimés pour la préparation de solutions injectables, d'irrigations ou de solution à usage externe, comprimés vaginaux (25).

Plusieurs catégories de comprimés peuvent être distinguées :

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

### **3.1.9 Gélules :**

Les capsules à enveloppe dure ou gélules comportent une enveloppe constituée de deux parties cylindriques préfabriquées ouverte à une extrémité et dont le fond est

hémisphérique

Les deux parties s'emboîtent l'une dans l'autre. Le contenu de ces capsules est généralement sous forme solide (poudre ou granules) ; dans certains cas, il peut se présenter sous la forme de poudre en capsulée ou de microgranules (25).

### **3.1.10 Préparations injectables pour perfusion :**

Les préparations injectables pour perfusion sont des solutions aqueuses ou des émulsions à phase externe aqueuse, exemptes de pyrogènes, stériles et normalement rendues isotoniques au sang.

Elles sont principalement destinées à être administrées en grand volume(20).

### **3.1.11 Ovules :**

Ce sont des comprimés vaginaux. Ils sont destinés à être utilisé dans le vagin.

### **3.1.12 Suspension buvable :**

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

## **3.2 Contrôle de qualité :**

La qualité est l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui donne l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés du client.

La qualité d'un médicament revêt plusieurs aspects.

L'usage sûr et efficace des médicaments dépend premièrement de leur qualité et deuxièmement de leur utilisation (26).

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 de ses spécifications :

- ✓ qu'il contienne la quantité de chaque dose unitaire ;
- ✓ qu'il soit exempt de substances étrangères ;

- ✓ qu'il maintienne son dosage, sa biodisponibilité, son apparence jusqu'à l'utilisateur ;
- ✓ qu'après administration, il libère le principe actif avec une entière disponibilité.

L'objectif principale du contrôle de qualité est d'étudier les normes pour les propriétés du produit, d'évaluer les résultats et de rejeter les produits qui n'atteignent pas les normes (6).

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

C'est l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les produits fabriqués sont de bonnes qualités.

L'assurance de la qualité des médicaments, garantie par des bonnes pratiques de fabrication et par une surveillance ultérieure de la qualité jusqu'à l'utilisation, est déterminante pour tout programme portant les médicaments essentiels (18).

### **3.2.2 Système OMS de certification :**

Ce système est destiné à permettre aux pays importateurs d'obtenir des autorités compétentes des pays exportateurs une confirmation officielle du fait que les produits pharmaceutiques importés avaient bien obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine.

Ces autorités doivent aussi confirmer que les fabricants sont soumis à des contrôles réguliers et que les conditions de fabrication sont conformes aux bonnes pratiques de fabrication recommandées par l'OMS (29).

### **3.2.3 Normes de qualité :**

Ces spécifications comportent un ensemble de normes judicieusement choisies et assorties de méthodes d'analyse, pouvant être utilisées pour évaluer l'intégrité des médicaments ou formes pharmaceutiques et des matières premières. Pour s'assurer de l'uniformité de tous les lots d'un médicament présenté sous une ou plusieurs formes, il est nécessaire d'établir une norme appropriée pour l'identité, la pureté, la teneur, le

comportement et d'autres caractéristiques. C'est le respect de ces normes qui permet d'obtenir une qualité souhaitée (17).

Elles sont soit publiées, soit confidentielles.

#### **4- Méthodes générales d'analyse :**

##### **4.1 Examen visuel :**

Retirez au moins 20 comprimés de leur conditionnement et examinez-les visuellement. Ils ne doivent pas être endommagés, la surface doit être lisse et généralement de couleur uniforme. Une instabilité physique peut se manifester par les signes suivants :

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

##### **4.2 Etiquetage :**

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

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

1. nom du médicament ;
2. nom du ou des principes actifs ; chaque fois que possible on adoptera la dénomination commune internationale (DCI) ;
3. quantité du ou des principes actifs présente dans chaque comprimé et
4. nombre de comprimés dans le récipient ;
5. numéro de lot attribué par un fabricant ;

6. date de péremption, s'il y a lieu, date de fabrication ;
7. éventuellement, conditions particulières de conservation ou précautions à prendre lors de la manipulation ;
8. mode d'utilisation, avertissements et précautions d'emploi, le cas échéant ;
9. nom et adresse du fabricant et éventuellement de la structure responsable de la mise sur le marché.

### 4.3 Essais :

#### 4.3.1 Uniformité de masse :

\* **Comprimés** : Les comprimés non enrobés et les comprimés pelliculés qui contiennent au moins 5 % de principe actif doivent satisfaire à l'essai suivant :

**Mode opératoire recommandé** : pesez 20 comprimés et calculez la masse moyenne. L'écart entre la masse de chaque comprimé pesé isolément et la masse moyenne ne doit pas dépasser les limites indiquées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 1 : Masse moyenne et écart pour les comprimés.**

Masse moyenne des comprimés	Écart
Moins de 80 mg	$\pm 10$
80 mg à 250 mg	$\pm 7,5$
Plus de 250 mg	$\pm 5$

**Capsules** : Pesez une capsule pleine. Sans perdre de fragments de l'enveloppe, ouvrez la capsule et videz la complètement que possible. Pesez l'enveloppe et calculez la masse du contenu par différence. Répétez l'opération sur 19 autres capsules (20). La masse moyenne ne doit pas dépasser les limites indiquées ci-dessous :

**Tableau 2 : Masse moyenne et écart pour les capsules.**

Masse moyenne	Ecart
Moins de 300 mg	$\pm 10$
300 mg et plus	$\pm 7,5$

#### **4.3.2 Volume moyen :**

C'est un essai qui concerne les sirops, les injectables et les suspensions.

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

#### **4.3.3 Test de désagrégation :**

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés et des capsules à se désagréger en milieu liquide dans le temps prescrit lorsqu'ils sont placés dans les conditions expérimentales spécifiées.

La désagrégation est considérée comme complète lorsqu'il ne reste plus de résidu sur la grille de l'appareil, à l'exception de fragments d'enrobage ou d'enveloppes de capsules ou, s'il subsiste un résidu, lorsque ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné (25).

Cet essai ne concerne pas les comprimés à croquer et les comprimés vétérinaires. Le temps de désagrégation doit être pour :

- ✓ les comprimés enrobés  $\leq 60$  min ;
- ✓ les comprimés non enrobés  $\leq 15$  min ;
- ✓ les comprimés pelliculés  $\leq 30$  min ;
- ✓ les gélules  $\leq 30$  min.

#### **4.3.4 Détermination du PH:**

Le pH est un nombre caractéristique d'une solution aqueuse : il représente par convention son acidité ou son alcalinité (22).

#### **4.4 Identification :**

##### **4.4.1 Tests colorés :**

Il s'agit d'ajouter dans un tube à essai, à une quantité déterminée de poudre de la substance à analyser une quantité déterminée de réactif approprié (29). Instantanément ou au bout d'un certain temps il se produit une coloration due à la réaction entre l'élément ou le groupe fonctionnel actif du produit et réactif utilisé.

##### **4.4.2 Identification dans le domaine ultraviolet visible :**

Par comparaison avec le spectre d'une solution étalon, on peut faire l'identification d'une substance à examiner.

**N.B :** on doit préparer la substance de référence et prendre son spectre dans les conditions identiques que la substance à examiner.

###### **4.4.2.1 Métronidazole :**

✓ Test coloré

En présence de l'hydroxyde de potassium méthanolique, le métronidazole donne une coloration rouge.

✓ Spectre UV :

En milieu alcalin  $\lambda_{\max} = 319 \text{ nm}$

###### **4.4.2.2 Mébendazole :**

✓ Test coloré

Dissoudre 20mg de mébendazole dans 2ml d'acide sulfurique, on obtient une coloration jaune.

Puis diluer avec précaution dans 3 ml d'eau distillée, la coloration jaune disparaît.  
Ajouter 1 ml de solution de nitrate d'argent 0.2 N ; il se forme un précipité blanc qui insoluble dans l'ammoniaque.

NB : Dans certains cas il faut faire une extraction avec le méthanol.

✓ Spectre UV :

En milieu acide nous avons deux pics :

$\lambda_{\max} = 234\text{nm}, 288\text{nm}.$

#### 4.4.2.3 Albendazole

✓ Spectre UV :

En milieu alcalin  $\lambda_{\max} = 309\text{nm}$

#### 4.4.2.4 Niclosamide.

✓ Spectre UV :

En milieu méthanolique  $\lambda_{\max} = 333\text{nm}.$

✓ Test coloré :

En présence de l'hydroxyde de potassium le niclosamide donne une coloration jaune.

#### 4.4.2.5 Praziquantel

Spectre UV :

En milieu éthanolique  $\lambda_{\max} = 265\text{nm}$

NB : la précision des longueurs d'onde est de  $\pm 2 \text{ nm}.$

### 4.5 Dosage :

#### 4.5.1 Dosages spectrophotométriques dans l'ultraviolet et le visible :

Puis diluer avec précaution dans 3 ml d'eau distillée, la coloration jaune disparaît.  
Ajouter 1 ml de solution de nitrate d'argent 0.2 N ; il se forme un précipité blanc qui insoluble dans l'ammoniaque.

NB : Dans certains cas il faut faire une extraction avec le méthanol.

✓ Spectre UV :

En milieu acide nous avons deux pics :

$\lambda_{\max} = 234\text{nm}, 288\text{nm}$

#### 4.4.2.3 Albendazole

✓ Spectre UV :

En milieu alcalin  $\lambda_{\max} = 309\text{nm}$

#### 4.4.2.4 Niclosamide.

✓ Spectre UV :

En milieu méthanolique  $\lambda_{\max} = 333\text{nm}$

✓ Test coloré :

En présence de l'hydroxyde de potassium le niclosamide donne une coloration jaune

#### 4.4.2.5 Praziquantel

Spectre UV :

En milieu éthanolique  $\lambda_{\max} = 265\text{nm}$

NB : la précision des longueurs d'onde est de  $\pm 2\text{ nm}$

### 4.5 Dosage :

#### 4.5.1 Dosages spectrophotométriques dans le visible et l'ultraviolet :

La spectrophotométrie d'absorption est la mesure de l'absorption, par une substance, d'un rayonnement électromagnétique situé dans une longueur d'onde définie et étroite c'est à dire d'un rayonnement essentiellement monochromatique.

Le domaine de longueurs d'ondes utilisable pour ces mesures s'étend des courtes longueurs d'ondes de l'ultraviolet jusqu'à la région visible du spectre.

Par commodité de langage, on considère que ce domaine est formé de deux régions, l'ultraviolet (190-380 nm), et le visible (380-780 nm).

Les dosages spectrophotométriques comportent en général une comparaison entre la densité optique d'une solution de la substance examinée, préparée selon les spécifications de la monographie, et la densité optique d'une solution de la substance de référence (22).

Les mesures sont d'abord effectuées sur la solution préparée à partir de substance de référence, puis sur la solution préparée à partir de la substance à examiner. La seconde mesure est effectuée aussi rapidement que possible après la première et dans les conditions identiques.

Les applications quantitatives reposent sur la loi de BEER Lambert :

$$DO = A = \epsilon lc$$

A : absorbance

DO : Densité optique

C : concentration de la substance absorbante

L : épaisseur de la cuve

$\epsilon$  : coefficient d'extinction molaire

si c est de 1 g pour 100 ml et L est égale à 1 cm alors on a  $E^{1\%}_{1cm}$  appelé coefficient d'extinction.

#### 4.5.2 Dosage chimique :

Il consiste à déterminer la quantité d'une substance A présente dans une solution à l'aide d'une solution titrante B.

La fin de la réaction est repérée par le changement de coloration ou le virage de l'indicateur coloré.

#### 4.5.3 Métronidazole :

### 4.5.3 Métronidazole :

#### ✓ Comprimé

Faire une PE correspondant à 100mg de métronidazole QSP 100ml de NaOH 0,01N(S<sub>1</sub>).

Puis prélever 1ml de (S<sub>1</sub>), QSP 100ml du solvant.

Lecture au spectrophotomètre à  $\lambda_{max}= 319nm$  ;  $A^1_{1cm}=520 b$

#### ✓ Suspension buvable

Faire une PE correspondant à 100mg de P.a et agiter pendant 15mn sur agitateur magnétique avec 100ml d'éther.

Laisser décanter et filtrer le surnageant.

Reprendre le résidu par 100 autres ml d'éther.

Avec les précautions d'usage, évaporer le solvant sous hotte.

Reprendre le résidu par 30ml d'acide acétique anhydre R en s'aidant au besoin d'un léger chauffage.

Après refroidissement titrer par l'acide perchlorique 0.1N dans l'acide acétique anhydre en présence de naphthobenzéine R.

Calculer la teneur en métronidazole par comprimé : 1ml d'acide perchlorique correspond à 17.12mg de métronidazole.

### 4.5.4 Mébendazole :

Faire une PE correspondant à 50mg de mébendazole. Puis ajouter 50 ml d'HCL méthanolique 0.50M.

Agiter à l'aide d'un agitateur magnétique pendant 30 minutes.

Filtrer et négliger les premiers 10ml du filtrat.

Prélever 0.5 ml du filtrat puis compléter à 50ml avec le solvant.

Lecture au spectrophotomètre par rapport à un standard à  $\lambda_{max}=234 nm$ .

### 4.5.5 Albendazole

✓ **Suspension buvable**

Agiter la suspension jusqu'à homogénéisation complète, en évitant l'incorporation d'air.

Dans une fiole jaugée de 100ml, introduire une PE correspondant à 0.04g d'albendazole. Ajouter 60ml de méthanol acide et agiter pendant 15 minutes. Compléter à 100ml avec le même solvant. Mélanger, puis filtrer en éliminant les premiers 12 ml du filtrat.

Dans une autre fiole jaugée de 50 ml, mettre 1ml du filtrat et compléter au volume avec de l'hydroxyde de sodium 0.1N ; mélanger.

Lecture au spectrophotomètre par rapport à un standard à  $\lambda_{\max} = 308\text{nm}$ .

#### 4.5.6 Niclosamide

Faire une PE correspondant à 100mg de niclosamide QSP 100ml de méthanol (S<sub>1</sub>). Puis prélever 1ml (S<sub>1</sub>) QSP 100ml solvant.

Lecture au spectrophotomètre à  $\lambda_{\max} = 333\text{nm}$ ,  $A^1_{1\text{cm}} = 527\text{b}$

#### 4.5.7 Praziquantel :

Effectuer une PE correspondant à 40mg de praziquantel QSP 100ml d'éthanol.

Agiter à l'aide d'un agitateur magnétique pendant 5 minutes puis filtrer.

Lecture au spectrophotomètre par rapport à un standard à  $\lambda_{\max} = 265\text{nm}$ .

#### Calcul de la teneur :

✓ **Cas où le standard a été utilisé.**

$$T = \frac{P_{\text{std}} \times D_{\text{Oe}} \times D_{\text{Le}}}{D_{\text{Lstd}} \times D_{\text{Ostd}} \times P_{\text{e}}} \times MM_{\text{mg}}$$

Avec

T = teneur ; P<sub>std</sub> = Prise du standard en mg ; D<sub>Oe</sub> = DO moyenne de l'essai ;

Dle = dilution de l'essai ; Dlstd = dilution du standard ; DOsdt = DO du standard ;  
Pe = Prise d'essai (mg) ; MMmg = Masse moyenne en mg du comprimé

✓ **Cas où nous nous sommes référés au Clarke'S**

$$T = \frac{1000 \times A_e \times F_d}{100 \times A_1 \times P_e} \times MMmg$$

Ae = absorbance moyenne de l'essai ; Pe = Prise d'essai (mg) ; MMmg = Masse moyenne en mg du comprimé ; Fd = facteur de dilution ; A<sup>1</sup><sub>1</sub> = absorbance au maximum d'absorption

# TRAVAUX PERSONNELS

## **1.1 Type et lieu d'étude :**

C'est une étude rétrospective et prospective qui a été réalisée au Laboratoire national de la santé à Bamako au Mali sur une période allant de janvier 2001 à janvier 2003.

## **1.2 Echantillonnage :**

Notre étude a porté sur 149 échantillons.

L'échantillonnage s'est déroulé en fonction du programme d'activités du laboratoire national de la santé .

Comme critères d'inclusion nous avons les cinq molécules (Métronidazole, Mébendazole, Albendazole, Niclosamide et praziquantel) sous leurs différentes formes galéniques soient destinées à l'homme ou à l'animal (les comprimés vétérinaires).

Les critères d'exclusion concernent les molécules autres que nos cinq molécules.

## **1.3 Traitement des données :**

Nos résultats ont été traités sur Word, Excel et Epi-Info.

## **1.4 Méthodes analytiques :**

### **1.4.1 Etiquetage :**

On vérifie sur les conditionnements, si l'étiquetage répond aux normes indiquées dans les Bonnes Pratiques de Fabrication.

### **1.4.2 Caractères :**

L'aspect, la couleur, l'odeur, le goût ont été déterminés.

### **1.4.3 Essais :**

#### **1.4.3.1 Masse moyenne et écart type relatif :**

La balance SCALTEC, SPB31 Max 210 g nous a permis de faire l'essai d'uniformité de masse.

#### **6.4.3.2 Essais de désagrégation :**

Le PHARAMA-TEST PTZ-E a été utilisé.

#### **1.4.4 Identification :**

Les réactions colorées et le spectre ultraviolet nous ont permis d'identifier nos différentes molécules.

Nous avons travaillé avec deux spectrophotomètres :

- ✓ Le spectrophotomètre UV/visible 7800 modèle JASCO ;
- ✓ Le spectrophotomètre Agilent Technologies.

Ce dernier est couplé à un ordinateur et à une imprimante.

#### **1.4.5 Dosage :**

Les dosages spectrophotométriques et les dosages chimiques ont été utilisés pour doser nos cinq molécules.

#### **1.4.6 Normes de conformité :**

Pour ces normes nous avons utilisés les différentes pharmacopées (20, 25, 21, 33, 22, 23,24, 2 ).

**N.B :** Pour les techniques d'analyse en plus des pharmacopées on a utilisé d'autres références (9, 4, 14, 28).

## 2.1 Classification des échantillons :

Les échantillons reçus ont été classés suivant :

- ✓ la désignation ;
- ✓ la forme galénique ;
- ✓ la présentation commerciale ;
- ✓ le pays fabricant ;
- ✓ l'importation et la fabrication locale ;
- ✓ le lieu de prélèvement ;
- ✓ le circuit de distribution ;
- ✓ le conditionnement.

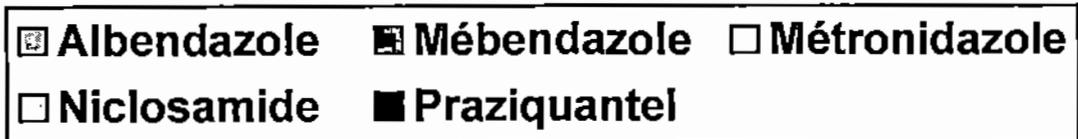
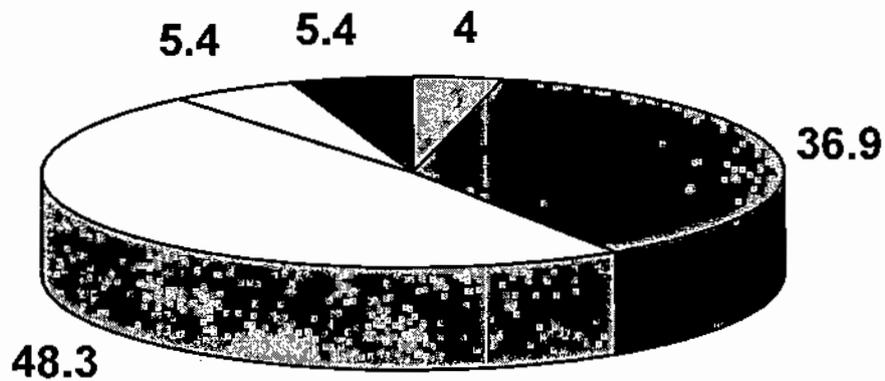
### 2.1.1 Répartition suivant la désignation :

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

**Tableau 3 : Répartition suivant la désignation.**

Désignation	Nombre	Pourcentage
Albendazole	6	4,0 %
Mébéndazole	55	36,9 %
Métronidazole	72	48,3 %
Niclosamide	8	5,4 %
Praziquantel	8	5,4 %
<b>Total</b>	<b>149</b>	<b>100 %</b>

Les échantillons de métronidazole sont les plus représentés avec 72 sur 149 soit 48,3%.



GRAPHIQUE 1 : Pourcentage des échantillons suivant la désignation.

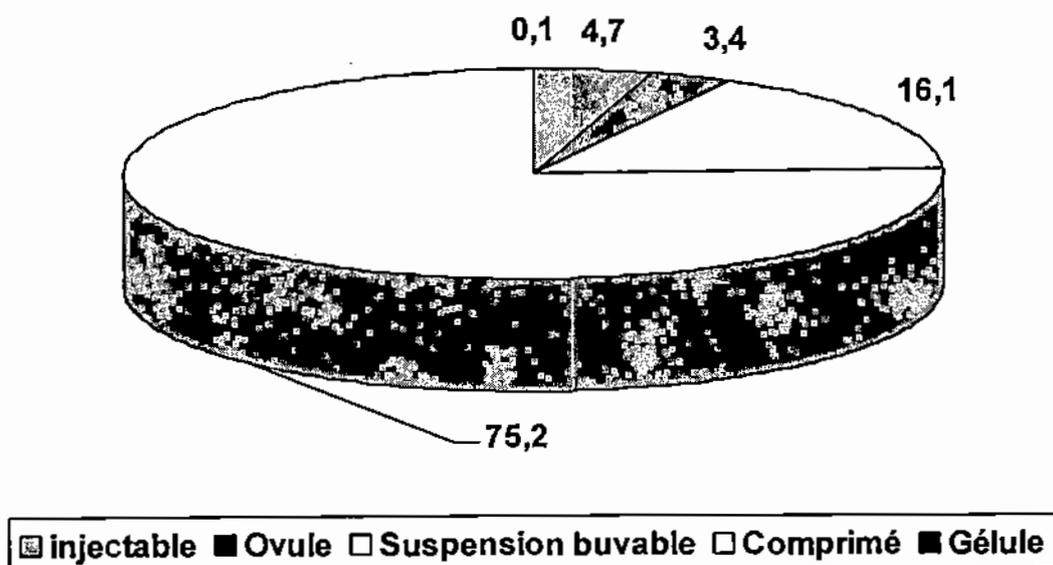
### 2.1.2 Répartition suivant la forme galénique :

Le tableau et le graphique ci-dessous donnent la répartition suivant la forme galénique.

**Tableau 4 : Répartition suivant la forme galénique.**

Forme galénique	Nombre	Pourcentage
Injectable	7	4,7%
Ovule	5	3,4%
Suspension buvable	24	16,1%
Comprimé	112	75,2%
Gélule	1	0,7%
<b>Total</b>	<b>149</b>	<b>100 %</b>

Les comprimés sont plus nombreux que les autres formes galéniques ( 112 sur 149 soit 75,2%)



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

### 2.1.3 Répartition suivant la présentation commerciale :

Le tableau et le graphique ci-dessous donnent la répartition suivant la présentation commerciale.

**Tableau 5 : Répartition suivant la présentation commerciale.**

Présentation commerciale	Nombre	Pourcentage
DCI	144	96,6 %
Génériques de marque	5	3,4 %
Total	149	100 %

Les médicaments en DCI sont les plus représentés avec 144 sur 149 soit 96,6%.



**GRAPHIQUE 3 : Pourcentage des échantillons suivant la présentation commerciale**

### 2.1.4 Répartition suivant le pays fabricant :

Le tableau suivant donne la répartition suivant le pays fabricant.

**Tableau 6 : Répartition des échantillons suivant le pays fabricant**

Pays fabricant	Nombre	Pourcentage
Allemagne	1	0,7 %
Belgique	4	2,7 %
Canada	5	3,4 %
Chypre	3	2,0 %
Danemark	1	0,7 %
Egypte	7	4,7 %
France	16	10,7 %
Ghana	7	4,7 %
Hollande	2	1,3 %
Ile Maurice	8	5,4 %
Inde	81	54,4 %
Italie	1	0,7 %
Mali	4	2,7 %
Malta	6	4,0 %
Maroc	1	0,7 %
Nigeria	1	0,7 %
Tunisie	1	0,7 %
<b>Total</b>	<b>149</b>	<b>100 %</b>

La plupart des échantillons vient de l'Inde : avec 81 sur 149 soit 54,4%.

### 2.1.5 Répartition selon l'importation et la fabrication locale :

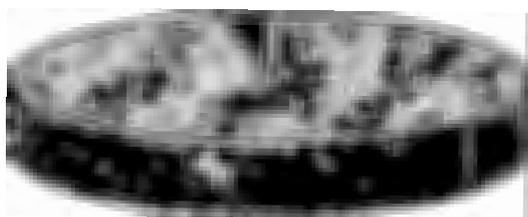
Le tableau et le graphique ci-dessous donnent la répartition suivant l'importation et la fabrication locale.

**Tableau 7 : Répartition selon l'importation et la fabrication locale.**

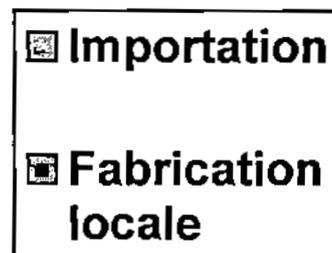
Importation et fabrication locale	Nombre	Pourcentage
Importation	144	96,6 %
Fabrication locale (UMPP)	5	3,4 %
<b>Total</b>	<b>149</b>	<b>100 %</b>

La quasi-totalité des échantillons sont importés :144 sur 149 soit 96,6%.

**3.4**



**96.6**



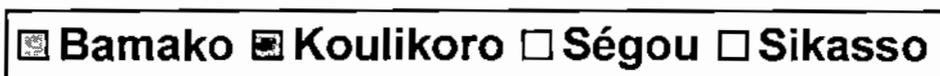
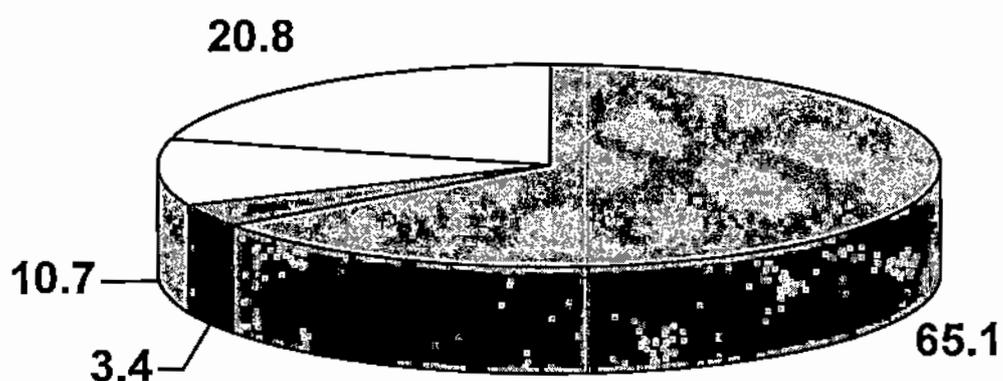
**GRAPHIQUE 4 : Pourcentage des échantillons suivant l'importation et la fabrication locale**

### **2.1.6 Répartition selon le lieu de prélèvement :**

Le tableau et le graphique ci-dessous donnent la répartition suivant le lieu de prélèvement.

**Tableau 8 : Répartition selon le lieu de prélèvement.**

Lieu de prélèvement	Nombre	Pourcentage
Bamako	97	65,1%
Koulikoro	5	3,4%
Ségou	16	10,7%
Sikasso	31	20,8%
Total	149	100%



**GRAPHIQUE 5 : Pourcentage des échantillons suivant le lieu de prélèvement.**

### 2.1.7 Répartition des échantillons selon le circuit de distribution

Le tableau ci-dessous donne la répartition suivant le circuit de distribution.

**Tableau 9 : Répartition selon le circuit de distribution.**

Circuit de distribution	Nombre	Pourcentage
AMM/DPM	11	7,4 %
AO/PPM	13	8,7 %
ASACO	11	7,4 %
CSCOM	3	2,0 %
DRC	8	5,4 %
DVCS	8	5,4 %
Dépôts privés	4	2,7 %
Grossistes	19	12,8 %
Hôpitaux	3	2,0 %
OFFICINES	69	46,3 %
Total	149	100 %

La plupart des échantillons proviennent des officines 69 sur 149 soit 46,3%.

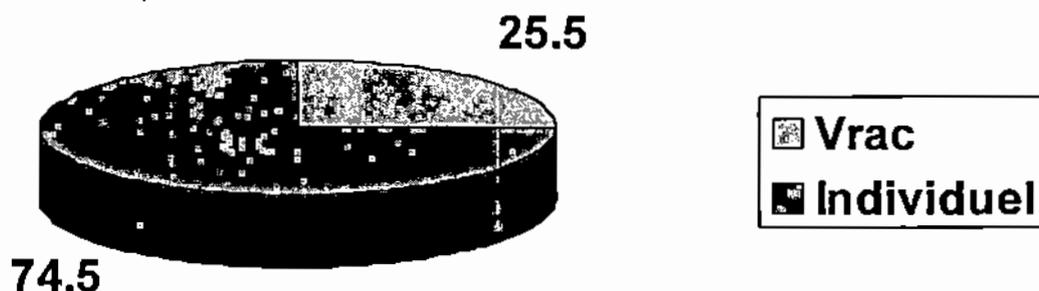
### 2.1.8 Répartition selon le conditionnement :

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

**Tableau 10 : Répartition selon le conditionnement**

Conditionnement	Nombre	Pourcentage
Vrac	38	25,5 %
Individuel	111	74,5 %
Total	149	100 %

74,5% des médicaments étaient en présentation individuelle.



**Graphique 6 : Pourcentage des échantillons suivant le conditionnement**

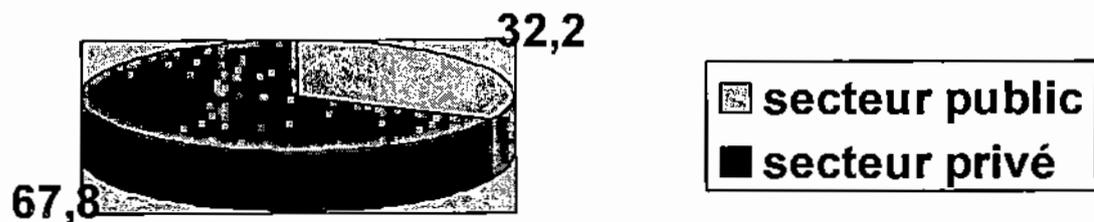
**2.1.9 Répartition suivant le secteur de prélèvement :**

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

**Tableau 11 : Répartition suivant le secteur de prélèvement.**

Secteur de prélèvement	Nombre	Pourcentage
Secteur public	48	32,2
Secteur privé	101	67,8
<b>TOTAL</b>	<b>149</b>	<b>100</b>

Le secteur privé était le plus représenté avec 67,8%.



**Graphique 7 : Répartition suivant le secteur de prélèvement.**

## **2.2 Analyse des résultats :**

### **2.2.1 Répartition suivant la conformité :**

#### **2.2.1.1 Conformité suivant la désignation :**

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

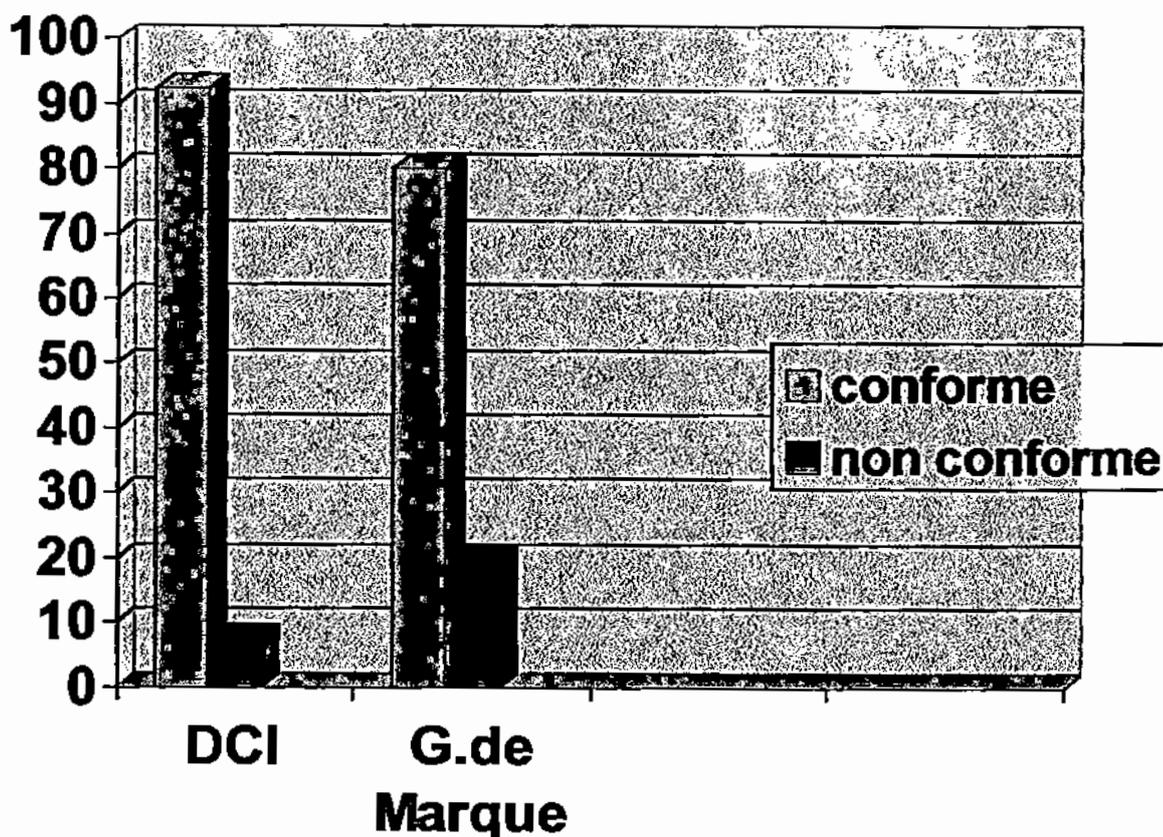
### 2.2.1.3 Conformité selon la présentation commerciale :

Le tableau et le graphique ci-dessous donnent les résultats

**Tableau 14 : Conformité suivant la présentation commerciale**

Présentation commerciale	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
DCI	133	92,4	11	7,6	144	96,6
Génériques de marque	4	80	1	20	5	3,4
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>92</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>149</b>	<b>100</b>

20 % d'échantillon en génériques de marque était non conforme.



**GRAPHIQUE 10 : Pourcentage de conformité suivant la présentation commerciale**

## 2.2.1.4 Conformité selon les pays fabricant :

Le tableau ci-dessous donne les résultats

**Tableau 15 : Conformité selon le pays fabricant**

Pays fabricant	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Allemagne	1	100	0	0	1	0,7
Belgique	4	100	0	0	4	2,7
Canada	5	100	0	0	5	3,4
Chypre	3	100	0	0	3	2
Danemark	1	100	0	0	1	0,7
Egypte	6	85,7	1	14,3	7	4,7
France	16	100	0	0	16	10,7
Ghana	7	100	0	0	7	4,7
Hollande	2	100	0	0	2	1,3
Ile Maurice	8	100	0	0	8	5,4
Inde	72	88,9	9	11,1	81	54,4
Italie	1	100	0	0	1	0,7
Mali	3	75	1	25	4	2,7
Malta	6	100	0	0	6	4
Maroc	1	100	0	0	1	0,7
Nigeria	0	0	1	100	1	0,7
Tunisie	1	100	0	0	1	0,7
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>92</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>149</b>	<b>100</b>

Les échantillons en provenance de l'Inde ont été majoritairement représentés (81 sur 149) et ont présenté une conformité insuffisante (11,1%).

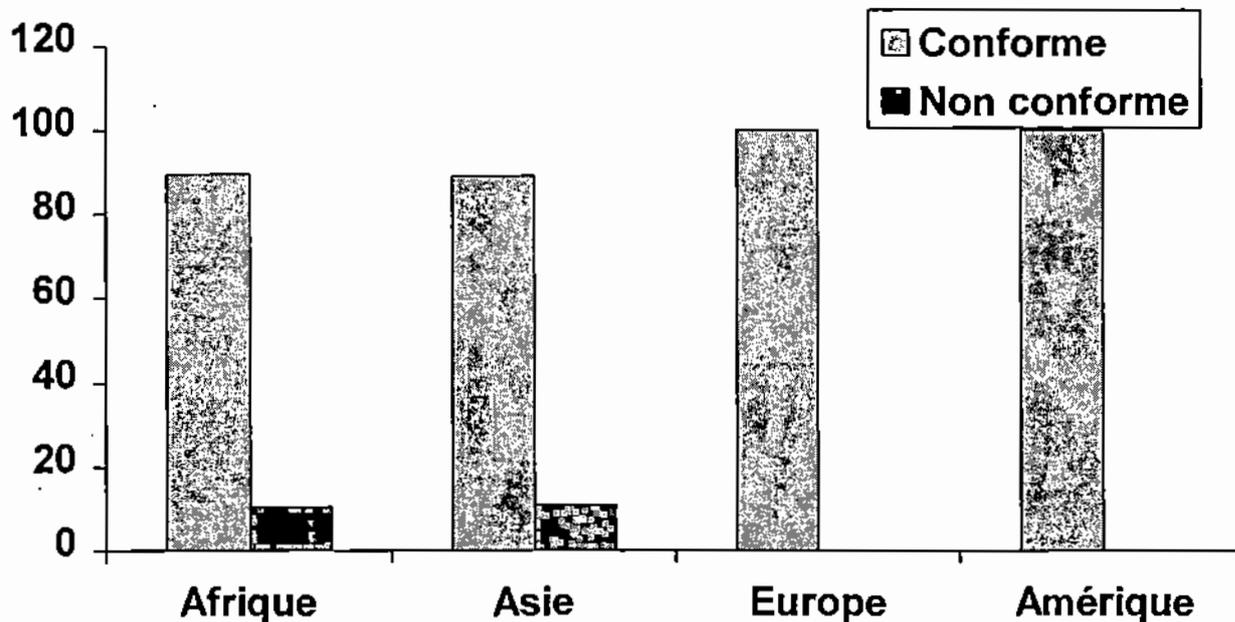
### 2.2.1.5 Conformité selon le continent fabricant :

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

**Tableau 16 : Conformité suivant le continent fabriquant**

Continent	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Afrique	26	89,7	3	10,3	29	19,5
Asie	72	88,9	9	11,1	81	54,4
Europe	34	100	0	0	34	22,8
Amérique	5	100	0	0	5	3,3
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>92</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>149</b>	<b>100</b>

Les échantillons d'Afrique et d'Asie sont les moins conformes avec respectivement 10,3 % et 11,1 %



**GRAPHIQUE 11: Pourcentage de conformité suivant le continent fabriquant.**

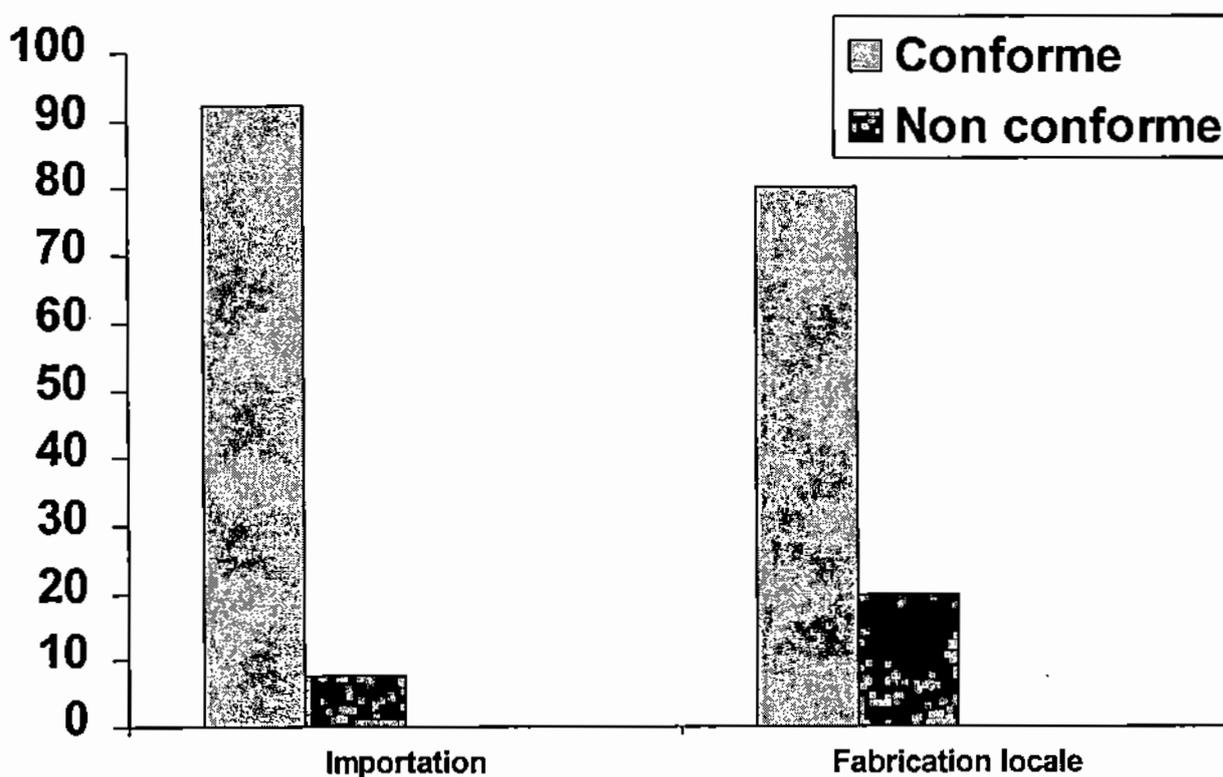
## 2.2.1.6 Conformité suivant l'importation et la fabrication locale :

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

**Tableau 17 : conformité suivant l'importation et la fabrication locale.**

	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Importation et la fabrication locale						
Importation	133	92,4	11	7,6	144	96,6
Fabrication locale (UMPP)	4	80	1	20	5	3,4
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>92</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>149</b>	<b>100</b>

Un échantillon sur 4 de fabrication locale soit 20% de pourcentage était non conforme.



**GRAPHIQUE 12 : Pourcentage de conformité suivant l'importation et la fabrication locale**

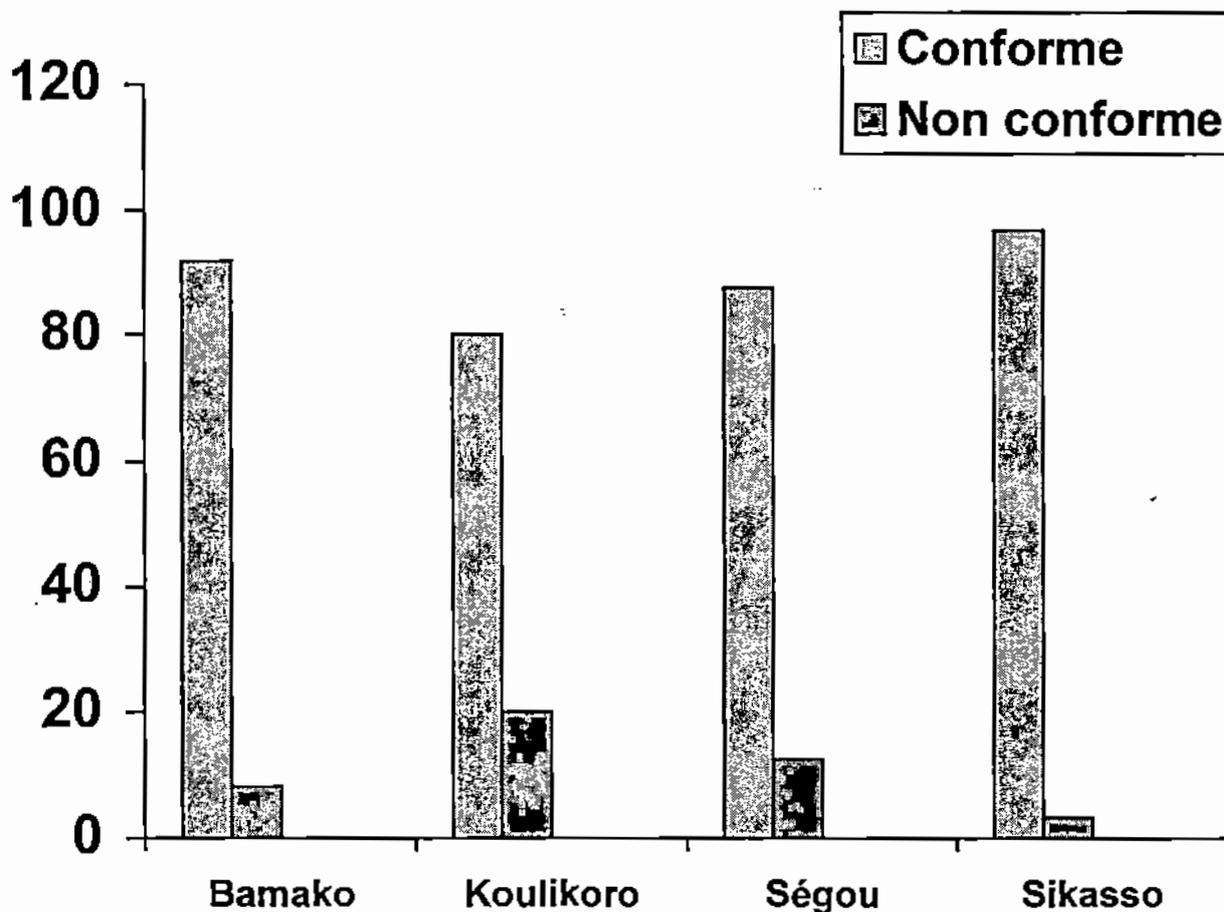
### 2.2.1.7 Conformité selon le lieu de prélèvement :

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

**Tableau 18 : Conformité suivant le lieu de prélèvement.**

Lieu de prélèvement	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Bamako	89	91,8	8	8,2	97	65,1
Koulikoro	4	80	1	20	5	3,4
Ségou	14	87,5	2	12,5	16	10,7
Sikasso	30	96,8	1	3,2	31	20,8
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>92</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>149</b>	<b>100</b>

20% d'échantillons provenant de Koulikoro était non conforme.



**GRAPHIQUE 13 : Pourcentage de conformité suivant le lieu de prélèvement.**

### 2.2.1.8 Conformité suivant le circuit de distribution :

Le tableau ci-dessous donne les résultats.

**Tableau 19 : Conformité suivant le circuit de distribution**

Circuit de distribution	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
AMM/PDPM	10	90,9	1	9,1	11	7,4
AO/PPM	12	92,3	1	7,7	13	8,7
ASACO	9	81,8	2	18,2	11	7,4
CSCOM	3	100	0	0	3	2
DRC	7	87,5	1	12,5	8	5,4
DVCS	8	100	0	0	8	5,4
Dépôts privés	3	75	1	25	4	2,7
Grossistes	18	94,7	1	5,3	19	12,8
Hôpitaux	3	100	0	0	3	2,0
Officines	64	92,8	5	7,2	69	46,3
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>92</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>149</b>	<b>100</b>

25% des échantillons provenant des dépôts privés était non conforme.

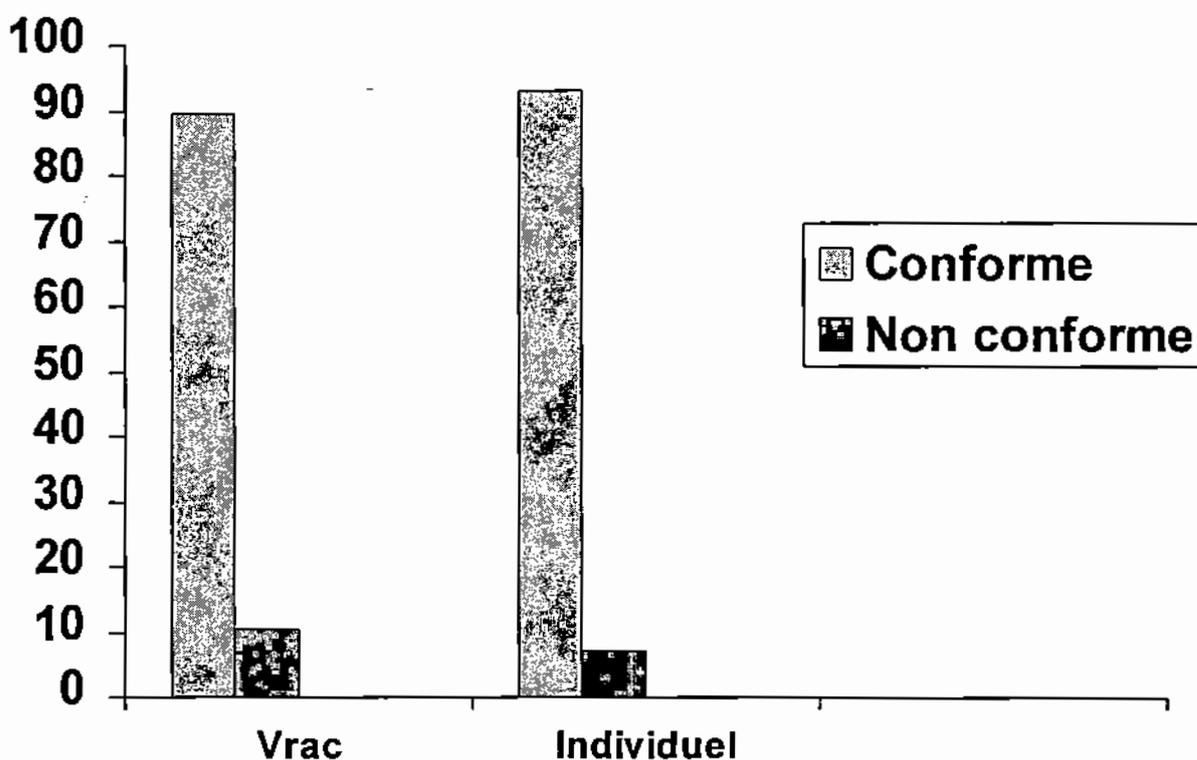
### 2.2.1.9 Conformité suivant le conditionnement :

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

**Tableau 20 : Conformité suivant le conditionnement**

Conditionnement	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Vrac	34	89,5	4	10,5	38	25,5
Individuel	103	92,8	8	7,2	111	74,5
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>92</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>149</b>	<b>100</b>

Les médicaments en vrac étaient non conformes pour 10,5%.



**GRAPHIQUE 14 : Pourcentage de conformité suivant le conditionnement.**

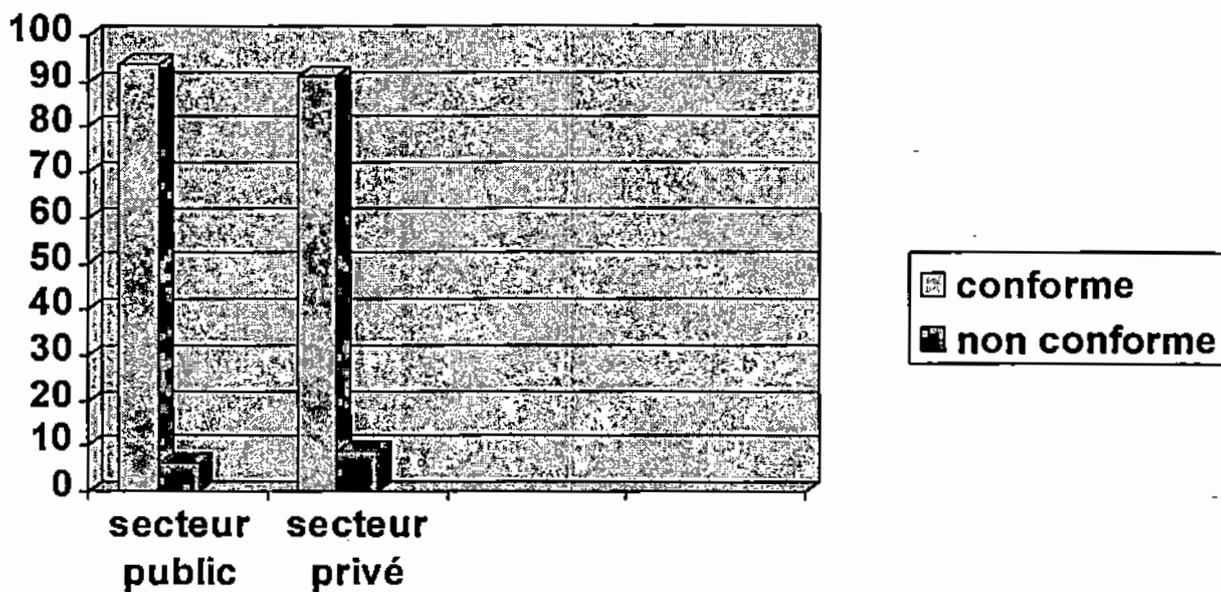
#### 2.2.1.10 Conformité suivant le secteur de prélèvement :

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

**Tableau 21 : Conformité suivant le secteur de prélèvement :**

Secteur de prélèvement	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Secteur public	45	93,8	3	6,2	48	32,2
Secteur privé	92	91,1	9	8,9	101	67,8
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>92</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>149</b>	<b>100</b>

Le secteur privé a enregistré le taux de non conformité le plus élevé.



**Graphique 15 : Conformité suivant le secteur de prélèvement.**

### **2.2.2 Répartition suivant les types de non-conformité :**

Au cours de notre étude les types de non-conformité rencontrés sont :

- ✓ désagrégation non conforme ;
- ✓ produit non autorisé ;
- ✓ teneur en principe actif non mentionnée ;
- ✓ surdosage ;
- ✓ sous dosage.

**Tableau 22 : Répartition des molécules suivant les types de non conformité.**

Désignation	Désagrégation non conforme	Produit non autorisé	Teneur en p.a non mentionnée	Surdosage	Sous dosage	Total
Métronidazole	4	1	0	0	3	8
Mébéndazole	0	0	0	0	1	1
Albendazole	0	0	0	0	0	0
Niclosamide	0	0	0	0	1	1
Praziquantel	0	0	1	1	0	2
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>12</b>

Pour l'identification nous avons confirmé les résultats par la spectrophotométrie UV/visible.

### 3-3 RESULTATS

Sur les 149 échantillons d'antiparasitaires analysés, 12 étaient non conformes soit un pourcentage de 8% .

L'étude réalisée dans trois pays africains : Madagascar , Cameroun, Tchad (19 ) a trouvé un taux plus élevé ( 28,66%) d'antiparasitaires non conformes.

Mais cette étude concernait tous les antiparasitaires.

Au cours de notre étude, nous n'avons pas décelé de lots non conformes d'albendazole. Par contre pour le métronidazole qui a représenté la plus grande partie de nos échantillons (48,3%), 8 échantillons étaient non conformes soit un taux de 11,1% (voir tableau 12).

Ce taux de non conformité est dû à des défauts de désagrégation (4 échantillons) qui s'expliquent par l'influence des conditions climatiques et des anomalies au cours de la fabrication.

Ce défaut de désagrégation a un impact sur la biodisponibilité car le médicament ne va pas se désagréger dans l'organisme au temps indiqué.

Ce qui va avoir comme conséquence de retarder la libération du principe actif dans l'organisme et l'action du médicament.

Trois échantillons de métronidazole étaient sous dosés.

Le sous dosage est un problème majeur, dans la mesure où les doses ne seront pas atteintes.

Ceci risque d'entraîner un échec thérapeutique ou une résistance du parasite au médicament.

Un échantillon de métronidazole n'avait pas d'autorisation de mise sur le marché.

Ce qui également un problème majeur du moment où tous nos échantillons provenaient du secteur formel( public et privé) , donc des secteurs qui sont confiés à des pharmaciens et médecins qui connaissent bien la réglementation des médicaments en vigueur au Mali .

Le praziquantel qui n'a représenté que 5,4% de nos échantillons (tableau3 ) s'est retrouvé avec deux lots non conformes soit 25% de taux ( tableau12 ).

L'un était surdosé et l'autre n'avait pas de teneur en principe actif mentionnée.

Le surdosage peut entraîner des intoxications.

Le niclosamide avait un taux de non conformité de 12,5% (tableau 12) dû à un défaut de sous dosage.

Dans notre étude ; comme dans celle faite par TRAORE kangné ( 31 ) et TANDIA Mahamadou(29 ), un échantillon de mébendazole était non conforme.

Le sous dosage était le type de non conformité de cette molécule.

En tenant compte des continents fabricants , nous remarquons au tableau( 16) que les échantillons non conformes provenaient de l'Asie et de l'Afrique avec respectivement des taux de 11,1% et 10,3% alors que ceux provenant de l'Europe et de l'Amérique étaient tous conformes.

Ce qui nous permet de déduire que les pays développés tiennent plus compte des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) que les pays en développement.

TRAORE Kangné avait trouvé le plus grand taux de non conformité en Afrique : 20,69%.

Ce taux est supérieur à celui trouvé dans notre étude ( 10,3% ) mais renforce notre déduction.

Ce qui explique la conformité de tous les ovules analysés au cours de notre étude (provenant tous de l'Europe et de l'Amérique).

Tous les échantillons en forme injectable inclus dans notre étude étaient conformes. Leur mode d'administration exigeant une rigueur dans leur fabrication, peut expliquer nos résultats.

Ce n'était pas le cas dans l'étude faite par SACKO Fatoumata sur les formes injectables (27).

Mais cette étude concernait toutes les formes injectables.

Dans l'étude que nous avons faite un seul échantillon sous forme gélule a été analysé et ce dernier était conforme.

TANDIA Mahamadou qui a travaillé sur les formes galéniques solides (29) avait aussi un pourcentage de 100% de conformité.

La fabrication non compliquée des gélules peut traduire ces résultats.

La forme suspension buvable avait un taux de non conformité de 4,2% (voir tableau 13 ) alors que l'étude portant sur les DCI (31 ) a trouvé 8,11% de non conformes.

Sur 101 échantillons de forme comprimé, 11 étaient non conformes soit un taux de 9,8%.

Ce taux est plus élevé que celui trouvé par l'étude (29) avec 3,10 % de non conformité. Cette étude concernait toutes les formes solides donc toutes les classes thérapeutiques.

La majorité de nos échantillons étaient sous forme DCI( 96,6%) et parmi ces derniers 7,6% étaient non conformes( voir tableau 14).

L'étude de TRAORE Kangné avait un taux de 5,66% de non conformité pour les antiparasitaires inclus dans cette étude.

Ce taux est inférieur à celui de notre étude. Les génériques de marque étaient non conformes à 20% et ce même chiffre a été trouvé par Coulibaly Bakari Ousmane(5).

Concernant la fabrication locale, le pourcentage de non conformité était de 20% contre 7,6 % pour l'importation.

SACKO Fatoumata avait aussi un pourcentage de non conformité plus élevé au niveau de la fabrication locale(7,14% contre 2,14% pour l'importation).

C'était pareil dans l'étude concernant les formes galéniques solides(29) avec 11,30% pour les échantillons locaux et 1,50% pour les importés.

Le conditionnement individuel était le plus représenté (74 ,5%) et a enregistré un taux de non conformité de 7,2%(tableau 20). Ce qui est inférieur aux 10,5% pour le conditionnement en vrac.

Les résultats de TRAORE Kangné étaient proches de ceux trouvés dans notre étude avec 5,22% pour l'individuel et 8,57% pour le vrac.

COULIBALY Bakari Ousmane avait aussi dans son étude un taux de non conformité plus élevé pour le conditionnement en vrac 40,43% contre 14,77% pour le conditionnement individuel. De même que l'étude réalisée par TANDIA Mahamadou( 3,40% pour le vrac contre 2,70% pour l'individuel).

Ce qui nous permet de dire que le conditionnement joue un rôle très important dans la qualité des médicaments.

En tenant compte du secteur de prélèvement les échantillons étaient non conformes dans le secteur privé avec un taux de 8,9% et 6,2% dans le secteur public(voir tableau 21).

Nos résultats sont légèrement élevés par rapport à ceux trouvés dans l'étude sur les DCI( 31) avec 7,41% pour le secteur privé et 5,45% pour le secteur public.

En tenant compte du lieu de prélèvement, on remarque que les échantillons non conformes ont été trouvés dans toutes trois les régions et le district de Bamako.

Koulikoro a enregistré le plus grand taux de non conformité avec 20%, puis vient Ségou avec 12,5% de taux.

Les échantillons provenant de Bamako étaient les plus représentés ( 65,1%) et avaient un taux de non conformité de 8,2 %.

Sikasso avait le taux de non conformité le moins élevé ( 3,2%).

TRAORE K. avait trouvé aussi des échantillons non conformes dans toutes les régions inclus dans son étude (31).

Les échantillons d'Appel d'Offres et d'Autorisation de Mise sur le Marché étaient non conformes avec respectivement 7,7% et 9,1% de taux.

Les taux les plus élevés de non conformité ont été trouvés parmi les échantillons provenant des dépôts privés ( 25%) puis viennent ceux des ASACO avec 18,2% de taux et enfin ceux des DRC avec 12,5%.

Les échantillons en provenance des officines avaient 7,2% de non conformité.

Les grossistes avaient le taux le moins élevé ( 5,3%) de non conformité.

De ce fait nous pouvons renforcer l'idée de TRAORE K. : « la qualité des médicaments se dégrade de plus en plus de la réception au dépôt (tout le long du réseau).»

## 4 - CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Notre étude a concerné cinq molécules antiparasitaires (métronidazole, mébendazole, albendazole, niclosamide et praziquantel).

Nous avons eu à analyser 149 échantillons parmi lesquels :

- ✓ 137 étaient conformes soit 92 % ;
- ✓ 12 étaient non conformes soit un taux de 8 % dont :
  - \* 8 échantillons de métronidazole ;
  - \* 2 échantillons de praziquantel ;
  - \* le mébendazole et le niclosamide, chacun 1 échantillon.

La forme galénique comprimé a représenté le plus grand taux de non-conformité.

Les types de non-conformité décelés au cours de notre étude sont :

- ✓ sous dosage (5 échantillons) ;
- ✓ surdosage (1 échantillon) ;
- ✓ désagrégation non conforme (4 échantillons) ;
- ✓ teneur en principe actif non mentionnée (1 échantillon) ;
- ✓ produit non autorisé (1 échantillon) ;

Les échantillons non conformes provenaient de l'Afrique et de l'Asie. Nous avons trouvés des échantillons non conformes aussi bien dans le secteur privé que dans le secteur public. Les non-conformités ont concerné toutes les quatre régions de notre étude.

Vu la gravité des types de non-conformité et le taux élevé des échantillons non conformes, nous faisons les recommandations suivantes :

➤ **aux autorités du pays**

de mettre en place des mesures adéquates pour empêcher la circulation des produits non autorisés dans le pays ;

➤ **à l'Inspection de la santé**

d'envoyer souvent des experts en vue de s'assurer que les Bonnes Pratiques de Laboratoire sont respectées au Laboratoire National de la Santé ;

➤ **au Laboratoire National de la Santé**

- ❖ de former le personnel en informatique,
- ❖ d'assurer la formation technique du personnel en vue de l'utilisation de tous les appareils disponibles au laboratoire ,
- ❖ de faire des publications en contrôle de qualité,

- ❖ d'éviter les ruptures de réactifs et de standard,
- ❖ de faire des prélèvements dans toutes les régions du Mali,

➤ **aux industriels en particuliers ceux des Pays en Développement**

de respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication en vue d'assurer la qualité des médicaments fabriqués.

➤ **aux grossistes**

- ❖ de faire la livraison et le transport des médicaments dans des meilleures conditions
- ❖ de bien stocker les médicaments,
- ❖ de commander chez les firmes crédibles

➤ **à l'Ordre des Pharmaciens**

de sensibiliser les pharmaciens en vue de faciliter la tâche aux agents du Laboratoire National de la Santé lors des prélèvements

➤ **aux pharmaciens**

- ❖ de s'approvisionner uniquement chez les grossistes,
- ❖ de respecter les conditions de conservations des médicaments,

## BIBLIOGRAPHIE

**1. Amadou Al Moustapha**

Contrôle qualité des médicaments : dosage de certains antibiotiques par les méthodes physico-chimiques et micro-biologiques.

Thèse pharmacie 1999, n°3 75 pages

**2. British Pharmacopea 2001**

**3. C. Abelli, O. Andriollo, L Machuron, J.Y. Videau, B. Vennat, M.P Pouget.**

Equivalence pharmaceutique des médicaments essentiels génériques.

STP Pharma 2001, 101pages.

**4. Clarke 'S**

Isolation and identification of drugs second édition –London the Pharmaceutical press, 1986 .

**5. COULIBALY Ousmane Bakary**

Contrôle de la qualité de deux anti-paludiques : la Chloroquine et l'association sulfadoxine/Pyriméthamine au laboratoire National de la Santé.

Thèse Pharmacie Bamako, 2002, 79 Pages n°18.

**6. DEMBELE S.O**

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

Thèse Pharmacie ; Bamako, 1998 ; 95 Pages n°23.

**7. Dictionnaire thérapeutique.**

Edition Afrique Francophone 1998.

**8. Dictionnaire Vidal. Août 2002.**

**9. Françoise Vincent- Balleron, Luc le Quay, Marie thérèse Lafleuriel, Daniel Rozec, Anne Valerie Lebel, Loius Gomes-Mavoungou.**

Contrôle de qualité des médicaments essentiels dans les pays en développement.

Méthodes standardisées

**10. Goodman et Gilman**

Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments.

Révision scientifique de l'édition française par :

Jean-Paul Tillement

Pierre Allain

Georges Houin

Bernard Vandel

9<sup>ème</sup> édition.

**11. <http://chmp.free.fils/fil011.html>**

CHMP- Fiche d'information libre n°11 médicament essentiel générique: si on parlait qualité !

**12. M.moulin**

Abrégés de Pharmacologie.

1998, 708pages.

**13.OMS**

Médicaments utilisés en parasitologie

2<sup>ème</sup> Edition, GENEVE 1997.

**14. OMS**

Basic Test for Pharmaceutical substances

World health organization, GENEVA ,1986.

**15.OMS**

La situation pharmaceutique dans le monde

GENEVE 1990

**16.OMS**

Perspective politique de l'OMS sur les médicaments. La sélection des médicaments essentiels .

GENEVE Juin 2002.

### **17. OMS**

Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques.

Recueil des directives et autres documents.

Volume 1 ; GENEVE 1998

### **18. OMS**

Utilisation des médicaments essentiels

30<sup>ème</sup> rapport du comité d'experts de l'OMS

Série de rapports techniques

GENEVE 1988

### **19. OMS/REMED**

Qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique africain, étude analytique dans trois pays : CAMEROUN, MADAGASCAR, TCHAD.

Programme d'action pour les médicaments essentiels WHO/DAP/ 95.3

### **20. Pharmacopée européenne**

2<sup>ème</sup> édition, 1989

### **21. Pharmacopée française**

10<sup>ème</sup> édition 1982

### **22. Pharmacopée Internationale**

Méthodes générales d'analyse, 3<sup>ème</sup> édition,

Volume 1 , OMS GENEVE 1980

### **23. Pharmacopée Internationale**

Normes de qualité, 3<sup>ème</sup> édition,

Volume 2, OMS GENEVE 1981

### **24. Pharmacopée Internationale**

Normes de qualité, 3<sup>ème</sup> édition,

Volume 3, OMS GENEVE 1988

**25. Pharmacopée Internationale**

Epreuves, méthodes et normes générales  
Normes de qualité pour les substances ,  
excipients et préparations pharmaceutiques,  
3<sup>ème</sup> édition, Volume 4, OMS GENEVE 1994

**26. Rapport d'un colloque organisé par la fédération internationale de  
l'industrie du médicament ( FILM) avec le bureau régional Africain de l'OMS  
( OMS-AFRO) du 03 au 05 décembre 1990, à LOME au TOGO**

Assurer la qualité des médicaments dans les échanges internationaux.

**27. SACKO Fatoumata**

Contrôle de la qualité des formes galéniques injectables au laboratoire National de la  
santé. Thèse pharmacie, Bamako 2002, 75 pages n°20.

**28. Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (SNIP).**

Fiches d'identification et de dosage des médicaments.

Pr P.Fabiani , Mr M Pesez.

**29. TANDIA Mahamadou**

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

Thèse pharmacie, Bamako 2002, 109 pages n°13

**30. Thérèse DURIEZ, Lucien DUJARDIN, Daniel AFCHAIN**

Copyright : laboratoire de parasitologie.

Faculté de pharmacie BP : 8359006 Lille Cedex.

Médicaments antiparasitaires.

**31. TRAORE . K**

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

Thèse pharmacie Bamako 2000, 75 pages n° 31.

**32. TRAORE S.**

# FICHE TECHNIQUE ET RESUME

**NOM** : OUMAROU GARBA

**PRENOM** : Mamata

**Titre de la thèse** : Contrôle de qualité de certains antiparasitaires (métronidazole ; mébendazole , albendazole ,niclosamide, praziquantel ) au Laboratoire National de la Santé.

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de dépôt :la Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d' Odonto-Stomatologie.

**Résumé** : La présente étude s'inscrit dans le cadre du contrôle de qualité.

L'objectif général est de contrôler la qualité du métronidazole ,du mébendazole ,de l'albendazole, du niclosamide et du praziquantel.

Nous avons eu à analyser 149 échantillons et 12 étaient non conformes soit un taux de 8%.

Le praziquantel était le moins conforme avec 25% de non conformité .

En tenant compte du secteur de prélèvement, les échantillons prélevés dans le secteur public étaient plus conformes que ceux du secteur privé .

Le plus grand taux de non conformité a été décelé au niveau du conditionnement en vrac (10,5%).

Les échantillons provenant de l' Amérique et de l'Europe étaient tous conformes par contre ceux de l'Afrique et de l'Asie étaient non conformes avec respectivement 11,1% et 10,3% de taux.

Les comprimés ont représenté la forme galénique la moins conforme avec 9,8% de taux.

Les types de non conformité rencontrés étaient :

- ✓ surdosage,
- ✓ sous-dosage
- ✓ désagrégation non conforme ,
- ✓ teneur en principe actif non mentionnée ,
- ✓ produit non autorisé.

**Mots clés** : contrôle de qualité , antiparasitaires, laboratoire National de la Santé.

# SERMENT DE GALIEN

JE JURE, EN PRESENCE DES MAITRES DE MA FACULTE,  
DES CONSEILLERS DE L'ORDRE DES PHARMACIENS ET DE MES  
CONDISCIPLES :

D'HONORER CEUX QUI M'ONT INSTRUIT DANS LES  
PRECEPTES DE MON ART ET DE LEUR TEMOIGNER MA  
RECONNAISSANCE EN RESTANT FIDELE A LEUR ENSEIGNEMENT,  
D'EXERCER, DANS L'INTERET DE LA SANTE PUBLIQUE, MA  
PROFESSION AVEC CONSCIENCE,

DE RESPECTER NON SEULEMENT LA LEGISLATION EN VIGUEUR,  
MAIS AUSSI LES REGLES DE L'HONNEUR, DE LA PROBITE ET DU  
DESINTERESSEMENT,

DE NE JAMAIS OUBLIER MA RESPONSABILITE ET MES DEVOIRS  
ENVERS LE MALADE ET SA DIGNITE HUMAINE,

EN AUCUN CAS, JE NE CONSENTIRAI A UTILISER MES  
CONNAISSANCES ET MON ETAT POUR CORROMPRE LES MŒURS ET  
FAVORISER DES ACTES CRIMINELS,

QUE LES HOMMES M'ACCORDENT LEUR ESTIME SI JE SUIS FIDELE A  
MES PROMESSES,

QUE JE SOIS COUVERT D'OPPROBRE ET MEPRISE DE MES  
CONFRERES SI J'Y MANQUE.