

**LISTE DES ABREVIATIONS**

**DDT** : Dichloro Diphényl Trichloroéthane

**DPL** : Direction de la Pharmacie et des Laboratoires

**LNCM** : Laboratoire National de Contrôle des Médicaments

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PNA** : Pharmacie Nationale d'Approvisionnement

**PNLP** : Programme National de Lutte contre le Paludisme

**RBM** : Roll Back Malaria : Faire reculer le paludisme

**TLC** : Thin Layer Chromatography

**USAID** : Agence Américaine pour le Développement International

**USP** : United States Pharmacopeia

**DQI** : Drug Quality Information

**GAI** : Global Assistance Initiatives

**UCAD** : Université Cheikh Anta Diop de Dakar

**USP –NF** : United States Pharmacopeia – National Formulary

**TPI** : Traitement Préventif Intermittent

**CCM** : Chromatographie sur Couche Mince

**AP** : Antipaludiques

**PCR** : Post Chain Reaction

**QBC** : Quantitative Buffy Coat

**SP** : Sulfadoxine-Pyriméthamine

**CCS** : Compagnie Sucrière du Sénégal

**IDIS** : Industrial Dirip Irrigation System

## SOMMAIRE

### INTRODUCTION

### PREMIERE PARTIE : GENERALITES

#### I -Le paludisme

- I.1- Définition
- I.2- Cycle évolutif
- I.3- Symptômes
- I.4- Diagnostic
- I.5- Traitement
- I.6- Prévention

#### II - Le faciès épidémiologique du paludisme au Sénégal

#### III – Les rôles et fonctions du Programme National de Lutte Contre le Paludisme

#### IV - Les Médicaments antipaludiques

##### IV.1- Les schizonticides

###### IV.1.1- Les schizonticides à action rapide

- IV.1.1.1- La Quinine
- IV.1.1.2- L'Artémisinine
- IV.1.1.3- La Chloroquine
- IV.1.1.4- L'Amodiaquine
- IV.1.1.5- La Mefloquine
- IV.1.1.6- L'Halofantrine

###### IV.1.2- Les schizonticides à action lente

- IV.1.2.1- L'association sulfadoxine-pyriméthamine
- IV.1.2.2- Le Proguanil

###### IV.1.3- Les Antibiotiques (Tétracyclines et Macrolides)

##### IV.2- Les Gamétocytocides

#### V - Assurance de la qualité des médicaments

##### V.1- Généralités sur l'assurance qualité

##### V.2- Objectifs

##### V.3- Les critères de qualité du médicament

- V.3.1- L'identité
- V.3.2- La pureté
- V.3.3- La sécurité

- V.3.4- L'activité
- V.3.5- L'acceptabilité
- V.3.6- L'uniformité
- V.3.7- La biodisponibilité

#### V.4- Les facteurs de dégradation

- V.4.1- Les facteurs physiques
- V.4.2- Les facteurs chimiques
- V.4.3- Les facteurs biologiques

#### V.5- La conservation ou conditionnement

### **DEUXIEME PARTIE : SUIVI DE LA QUALITE DES ANTIPALUDIQUES**

#### I - Objectifs

#### II- Cadre d'étude

- II.1- Guédiawaye
- II.2- Richard Toll
- II.3- Touba
- II.4- Kaolack
- II.5- Vélingara

#### III - Matériels et méthodes

##### III.1- Matériels

- III.1.1-Molécules ciblées
- III.1.2- Kit GPHF Minilab
- III.1.3- Les fiches de collecte

##### III.2- Méthodes

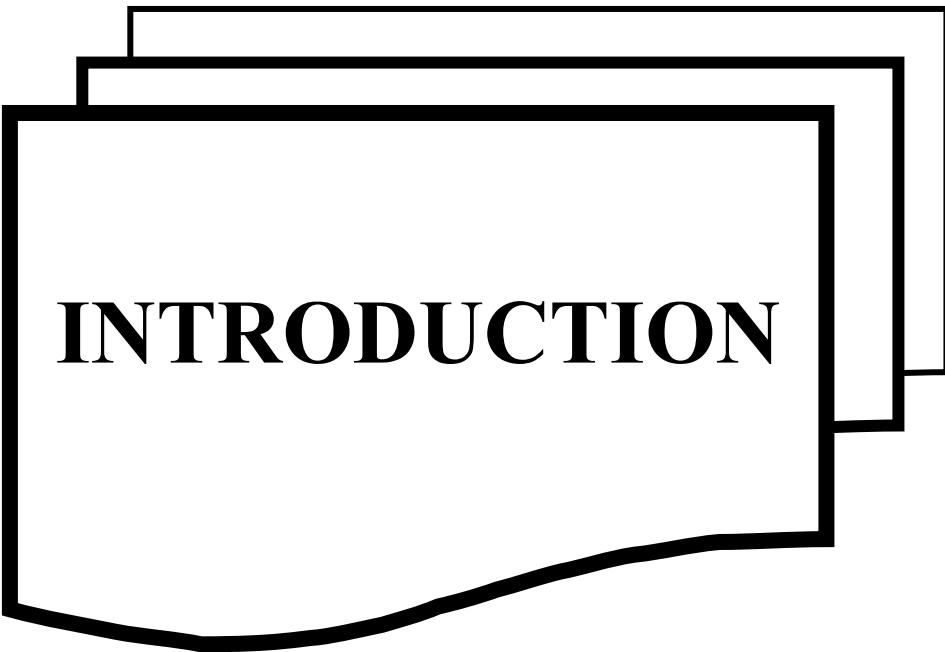
- III.2.1- Echantillonnage
- III.2.2- Inspection visuelle
- III.2.3- Test de désintégration
- III.2.4.- Identification et dosage des principes actifs par CCM

#### V- Résultats

#### VI-Discussion

### **CONCLUSION**

### **REFERENCES BIBIOGRAPHIQUES**



# INTRODUCTION

Le paludisme est la première endémie parasitaire mondiale avec plus de deux milliards d'individus exposés. Selon l'OMS cette affection atteint chaque année plus de cent dix millions de personnes dont quatre vingt-dix millions d'africains et est responsable de plus de deux millions de décès dans le monde. Les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans en paient le plus lourd tribut (8).

Malgré l'espoir apporté par la découverte des propriétés toxiques des DDT sur divers insectes, la synthèse de la chlороquine et le programme pour l'éradication alors lancée par l'OMS (par usage d'insecticide et chimio prophylaxie systématique), l'apparition de la résistance à la chloroquine et les échecs qui ont suivi la mise en œuvre de ce programme ont relancé le développement du paludisme dans le monde.

La stratégie de l'OMS pour lutter contre le paludisme est aujourd'hui basée aussi bien sur le traitement et la prophylaxie que sur la lutte antivectorielle (30).

L'initiative « faire reculer le paludisme » lancée en 1998 a pour objectif de réduire de moitié la mortalité due au paludisme dans le monde d'ici 2010 grâce à un meilleur accès des populations les plus démunies à une gamme d'interventions antipaludiques efficaces (18).

Le 25 avril 2000, 43 chefs d'états et de gouvernement des pays endémiques du continent ont officialisé la déclaration dite d'Abuja.

Les pays se sont lancé le défi de prendre des mesures appropriées et durables pour renforcer le système de santé afin d'assurer qu'à l'horizon 2005 :

- Au moins 60% de ceux qui souffrent du paludisme aient un accès rapide aux traitements et soient capables d'utiliser correctement un traitement abordable et efficace et cela dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes ;

- Au moins 60% de ceux qui sont exposés au paludisme particulièrement les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes bénéficient de la meilleure combinaison possible des mesures préventives individuelles et communautaires comme les moustiquaires imprégnées d'insecticides ou autres interventions existantes et accessibles pour prévenir les infections et la souffrance ; et

- Au moins 60% de toutes les femmes enceintes qui sont exposées au paludisme spécialement celles qui en sont en leur première grossesse, puissent avoir accès à la chimio prophylaxie ou au traitement présomptif intermittent (31).

Au Sénégal, le paludisme est un problème majeur de santé publique puisqu'il reste la première cause de mortalité et représente à lui seul 35 % des consultations dans les établissements sanitaires bien que la plupart des cas soient traités à domicile et ne sont donc pas

enregistrés. Le taux de morbidité croît surtout pendant la saison des pluies et est estimé à environ 800000 décès principalement chez les enfants (1).

Face à cette situation il devient urgent de pouvoir offrir un traitement efficace et abordable qui repose sur les protocoles qui assurent l'observance et facilitent le travail des soignants (17).

Le nombre limité de molécules disponibles à des prix abordables et pour lesquels il n'existe pas encore des résistances rend le choix difficile (17).

L'avènement de nouveaux schémas thérapeutiques avec la mise à jour de nouvelles molécules et d'associations antipaludiques constitue une lueur d'espoir dans la prise en charge efficace des cas de paludisme. Cependant la réduction de la mortalité palustre ne peut être envisagée que si parallèlement la qualité des molécules est assurée.

Cette présente étude constitue la première phase d'un programme de surveillance de la qualité des antipaludiques utilisés au Sénégal, initié par le PNLP en collaboration avec l'USP-DQI sur une période de quinze mois au niveau de cinq sites sentinelles de surveillance épidémiologique du paludisme (Guédiawaye, Richard-Toll, Kaolack, Vélingara, Touba). Elle a pour objectifs d'assurer le suivi de la qualité des médicaments antipaludiques, et à terme de mettre en place des stratégies appropriées pour solutionner le problème de la qualité et de la contrefaçon des médicaments au Sénégal, pour une meilleure protection des populations.

La première partie du document traitera des généralités sur le paludisme, les médicaments antipaludiques et l'assurance de la qualité. La deuxième partie sera consacrée à la présentation de notre approche méthodologique et à l'exploitation des résultats obtenus.

## *PREMIERE PARTIE*

### **GENERALITES**

## I - LE PALUDISME

### I.1. - DEFINITION

Le paludisme (du mot ancien palud dérivé du latin palus c'est à dire « marais ») est une parasitose qui se joue entre trois acteurs : le parasite qui est l'agent de la maladie, un protozoaire du genre plasmodium, l'insecte vecteur qui en assure la transmission (un anophèle femelle) et l'homme qui est l'hôte intermédiaire du parasite (32).

Il existe quatre espèces de plasmodium spécifiques à l'homme dont la pathogenèse et l'évolution sont très différentes.

- *Plasmodium falciparum* est l'espèce la plus pathogène. Elle domine en Afrique. Elle est susceptible d'entraîner la mort en se multipliant dans les microvaisseaux de certains organes profonds (cerveau, cœur, poumons...).

- *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* ne tuent pas mais peuvent entraîner des rechutes de 4 à 5 ans après la primo-infection.

- *Plasmodium malarae* ne tue pas mais provoque des rechutes jusqu'à 20 ans après la primo-infection.

### I.2. - CYCLE EVOLUTIF (32)

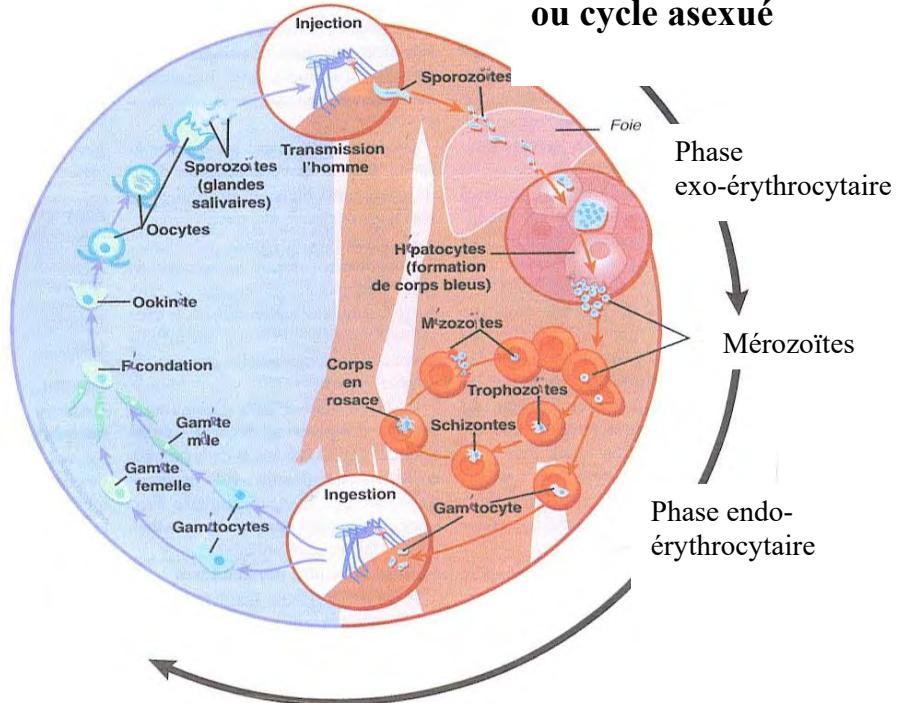
Le cycle des plasmodium est complexe et comporte deux étapes essentielles : un cycle asexué et un cycle sexué chez le moustique (voir schéma).

L'homme est infecté lors d'une piqûre par un anophèle femelle qui lui injecte le parasite sous forme de sporozoïte. Celui-ci migre rapidement via la circulation sanguine vers le foie. Il pénètre dans la cellule hépatique (hépatocytes) où il se divise activement pour donner naissance en quelques jours à des dizaines de milliers de nouveaux parasites : les merozoïtes. La cellule du foie éclate en libérant ces parasites dans le sang, qui pénètrent et se multiplient à l'intérieur des globules rouges. Lorsque ces derniers éclatent, les merozoïtes ainsi libérés infectent de nouveaux globules rouges.

En parallèle des cellules sexuées, mâles et femelles (gamétocytes), se forment dans le sang de sujets infectés. Lorsqu'un moustique pique un tel sujet, il ingère les œufs qui se différencient en sporozoïtes dans les glandes salivaires du moustique. Un nouveau cycle peut alors recommencer.

## Cycle chez le moustique ou sporagonie ou cycle sexué

## Cycle chez l'homme ou schizogonie ou cycle asexué



*Cycle évolutif du Plasmodium*

### I.3. - SIGNES CLINIQUES (16)

#### ⊕ Période d'incubation

Dans les jours qui suivent (jusqu'à 2 semaines) la piqûre infectante d'un anophèle, on n'observe aucun trouble. Lorsque les plasmodiums commencent à gagner le sang et à s'y multiplier, apparaissent des symptômes peu évocateurs avec surtout une fièvre généralement modérée ( $38$  à  $38,5^{\circ}\text{C}$ ) sans périodicité particulière ,accompagnée fréquemment de troubles digestifs à type d'embarras gastrique.

Progressivement la maladie évolue vers la période d'état.

#### ⊕ Période d'état

Elle est caractérisée par l'existence d'accès fébriles particuliers, les accès palustres qui sont marqués par :

- une périodicité particulière (tous les 2 jours) mais cette périodicité peut être marquée notamment par des poly infestations.

- La succession au cours de chaque accès, de trois phases caractéristiques : frissons (pendant plusieurs heures, le malade souffre d'hypothermie et n'arrive guère à se réchauffer), chaleur (pendant 3 ou 4 heures, la température du malade s'élève à 40°C voire 40,5°C, entraînant notamment d'importants maux de tête), enfin sueurs (qui annoncent la fin de l'accès palustre et s'accompagnent d'une sensation de bien-être, de délivrance).

- En dehors des accès palustres, le paludisme à la période d'état entraîne une augmentation quelquefois très importante du volume de la rate, de l'anémie et, avec une moindre fréquence, d'autres symptômes

Les symptômes sont généralement moins nets dans un accès dû à *Plasmodium falciparum*.

#### Evolution

Elle peut être dans certains cas spontanément favorable avec, progressivement l'espacement et l'atténuation des accès.

Plus fréquemment et particulièrement chez les expatriés, les touristes ou chez les jeunes enfants vivant en zone d'endémie, l'évolution peut se faire vers la survenue de diverses complications dont la plus grave est l'atteinte cérébrale ou neuropaludisme appelé accès pernicieux. En l'absence de diagnostic et de traitement rapide, imposant une hospitalisation dans un service spécialisé, cette complication est souvent mortelle.

En définitive, le paludisme n'est pas une fièvre bénigne plus ou moins exotique mais bien une maladie très grave, fréquemment mortelle.

### I.4. – DIAGNOSTIC (16)

#### Examen parasitologique du sang périphérique

\*Goutte épaisse et frottis sanguin : c'est la technique de référence qui permet de déterminer l'espèce plasmodiale en cause et de quantifier la charge parasitaire. Cette technique trouve ses limites en cas de densité parasitaire faible avec possibilité de faux négatifs.

\* Quantitative Buffy Coat (QBC) : c'est une technique rapide qui pose le problème de son coût et de la possibilité de faux négatif.

#### Examens sérologiques

\* Détection d'antigènes plasmodiaux solubles par anticorps monoclonaux (parasight)

\* Détection d'enzyme plasmodiale (LDN), détection des anticorps (Elisa)

#### Biologie moléculaire

Recherche de matériel génétique par amplification génique (PCR).

## I.5. – TRAITEMENT (16)

### a) curatif

#### Buts :

- Eliminer le parasite
- Eviter les complications

#### Moyens

##### • Etiologiques : antipaludiques naturels :

- Extraits quinquina : quinine, quinidine
- Extraits d'artémisia annua : artémisine
- Synthétiques : chloroquine, amodiaquine, méfloquine, halofantine, sulfadoxine pyiméthamine, dihydroartémisine, arthemeter, artésunate, sulfadoxine méfloquine, antibiotiques (cyclines, macrolides, cotrimoxazole, fluoroquinolones).

##### • Combinaisons thérapeutiques

- |                         |   |
|-------------------------|---|
| - Combinaisons libres : | artésunate amodiaquine<br>artésunate sulfadoxine pyriméthamine<br>artésunate chloroquine<br>chloroquine sulfadiazine pyrogénation |
| - Combinaisons fixes :  | arthémeter luméfantrine<br>chloroproguanine dapsone<br>chloroproguanine dapsone artésunate<br>chloroquine proguanil               |

#### Indications

- Accès palustre : le choix de la molécule est fonction de la situation locale et de la résistance. En ce qui concerne le Sénégal les CTA (combinaison thérapeutique à base d'artémisinine) constituent le meilleur choix
- Neuropaludisme : quinine seule en perfusion dans du sérum glucosé à 10 %, associée à des antibiotiques ou à l'arthémeter en cas de quinorésistance.

### b) Traitement symptomatique

- Hypoglycémie : glucosé hypertonique 50 % : 1ml/kg en bolus puis sérum glucosé à 10 % en perfusion continue.
- Anémie (avec hématocrite inférieur à 15 %) : 20ml/kg de sang total ou 10ml de culot globulaire
- Hyperthermie supérieure à 39° : paracétamol 15mg/kg, enveloppe tiède.

- Oedème aigu du poumon : furosémide (40mg en IVD), assistance respiratoire (oxygénotherapie, ventilation mécanique).
- Fièvre bilieuse hémoglobinurique : transfusions, furosémide (20mg/kg en IVD), hémodialyse
- Paludisme viscéral évolutif : chloroquine (25mg/kg en 3 jours puis 100mg/jour jusqu'à disparition de la splénomégalie.

#### **I.6. – PREVENTION (16)**

- Au niveau collectif, elle repose sur :
  - la lutte antivectorielle : insecticides domiciliaires, répulsifs (aérosol, spirale, lotion, moustiquaires imprégnés), destructions des gîtes larvaires : assainissement ;
  - le traitement présomptif :
- Au niveau individuel, il repose sur :
  - la chimioprophylaxie ciblant les femmes enceintes et les sujets migrants immuns. Le choix de la molécule est fonction du niveau d'endémicité et de résistance à la chloroquine ;
  - la protection contre les piqûres de moustiques. Il faut signaler que la chimioprophylaxie quelle qu'elle soit, n'assure pas une protection infaillible contre le paludisme.
- Vaccination : différents essais de vaccination ont été réalisés. Ces recherches sont difficiles et, à plusieurs reprises, des résultats préliminaires qui semblaient prometteurs n'ont pas été confirmés.

#### **II - LE FACIES EPIDEMIOLOGIQUE DU PALUDISME AU SENEGAL**

Le paludisme au Sénégal peut globalement être défini comme endémique stable à recrudescence saisonnière (6).

La saison des pluies dure 4 à 6 mois et le pic d'incidence du paludisme en est la conséquence de septembre à décembre.

Deux grands faciès primaires ont été identifiés au Sénégal. Le faciès tropical au Sud couvre moins du tiers du territoire : la transmission y est stable et dure 5 à 6 mois. La prémunition est acquise vers l'âge de 5 ans. Le faciès sahélien au Centre et au Nord couvre la majeure partie du pays. La transmission y est intermédiaire voire instable dans certaines zones. L'immunité de prémunition est quasi inexistante et les couches les plus vulnérables sont les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes. Dans ce faciès, des épidémies de paludisme peuvent survenir, liées essentiellement aux variations pluviométriques.

A l'intérieur de ces deux grandes zones, des faciès secondaires ont été décrits. Le faciès fluvial à l'extrême Nord dans la région de Saint-Louis, la transmission y est prolongée du fait des phénomènes de crue et de décrue comme cela a été décrit aux abords des autres fleuves Sahélo-

sahariens comme le Niger (1). Ce phénomène est en plus accentué par la construction de barrages sur le fleuve Sénégal. De ce fait il apparaît deux pics de paludisme dans l'année : un premier existant en hivernage et un second plus important en saison sèche lors de la décrue (10).

Le faciès urbain à Dakar et sa banlieue, caractérisé par la faiblesse de la prémunition même chez les adultes et la dégradation des systèmes d'évacuation des eaux de pluies font que le paludisme grave ressurgit à tous les âges (29).

L'existence de ces différents faciès montre qu'au sein de la population sénégalaise, le statut immunitaire vis à vis du paludisme est très variable chez les adultes en fonction du lieu de résidence.

### **III -LES ROLES ET FONCTIONS DU PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME (15)**

Au Sénégal, le paludisme qui a toujours été considéré comme une préoccupation majeure a occupé une place privilégiée dans l'élaboration et la mise en œuvre des plans de Développement Sanitaire(PNDS) qui s'exécute annuellement par des plans d'opérations dans le cadre du Programme de Développement Intégré du secteur de la santé( PDIS).

Parmi ses objectifs spécifiques d'impact on peut noter :

D'ici 2005, porter à 95 % la proportion du personnel de santé qui assure une prise en charge des cas de paludisme probables ou confirmés conformément au Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP).

D'ici 2005, 90 % des malades atteints de paludisme se rendant dans les structures sanitaires seront pris en charge conformément au PNLP.

D'ici 2005, 70 % des enfants atteints de paludisme seront correctement pris en charge conformément au PNLP.

D'ici 2005, 60% des mères prendront en charges à domicile leurs enfants fébriles conformément aux directives du PNLP.

Par ailleurs, la surveillance de la qualité des antipaludiques est considérée par le Ministère de la Santé et de la Prévention Médicale comme une composante essentielle du Programme National de lutte contre le Paludisme. Celle-ci est inscrite dans le plan stratégique 2001- 2005, réaffirmée dans le plan d'action élaboré lors du REAPING et dans le cadre du 4<sup>ème</sup> Round du Fonds Mondial de lutte contre le Sida, la Tuberculose et le paludisme.

Il s'agit d'une activité majeure au moment où le Sénégal a adopté de nouveaux protocoles pour le traitement et la prévention du paludisme.

Depuis 2002, plusieurs acteurs ont noué un partenariat avec le PNLP pour la mise en œuvre de ce programme au niveau central et opérationnel.

Ainsi on peut citer :

- le Laboratoire National de contrôle des Médicaments (LNCM) ;
- la Direction de la Pharmacie et des Laboratoires (DPL) et la Pharmacie Nationale d'Approvisionnement (PNA) pour le contrôle de la qualité au niveau central ;
- le Laboratoire de Parasitologie et le Laboratoire de Chimie Analytique de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar (UCAD) et les districts sanitaires pour les tests de base au niveau opérationnel ;

Le Ministère de la Santé et de la Prévention Médicale est appuyé sur les plans technique, matériel et financier par l'USAID à travers USP-DQI.

L'évaluation du programme de surveillance de la qualité des antipaludiques faite les 14 et 15 Octobre 2004 a montré qu'il n'y avait pas une bonne coordination et communication entre les différents acteurs ci-dessus cités. Cette situation est préjudiciable au contrôle régulier de la qualité des antipaludiques ; les aspects ci-après ont été notamment relevés :

- non systématisation du contrôle de qualité des antipaludiques devant bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché ;
- absence de programme d'information et d'éducation de la population sur les problèmes de qualité des antipaludiques ;
- insuffisance de coordination entre les différents acteurs impliqués dans la gestion de la qualité des antipaludiques.

Ainsi, un protocole d'accord a été élaboré entre les différents partenaires impliqués dans ce projet de contrôle de qualité des antipaludiques pour renforcer la coordination et la communication entre le Ministère et les principaux acteurs de ce projet.

A cet effet il est du devoir du PNLP bénéficiaire principal du programme de faciliter l'exécution de ce programme en veillant au renforcement de la coordination entre les différents acteurs.

Dans ce cadre, il est chargé de :

- informer les médecins chefs de régions, de districts et tous les autres acteurs au niveau opérationnel sur le programme de contrôle de qualité.
- préparer les lettres de convocation à la signature du Ministre de la Santé et de la Prévention Médicale.

■ faciliter les réunions de coordination trimestrielles convoquées par le Ministre. Ces réunions sont présidées par le conseiller du Ministre chargé des affaires pharmaceutiques ou par le représentant de l'OMS ou par un mandataire.

Ces réunions doivent permettre de traiter les points ci-dessous :

- commande de médicaments en cours ou effectuée ;
  - situation des stocks d'antipaludiques ;
  - situation des antipaludiques qui demandent le Visa et des antipaludiques enregistrés ;
  - contrôle de laboratoire demandé et contrôle effectué ;
  - contrôle effectué au niveau des sites sentinelles et la confirmation des échantillons douteux par le LNCM et les résultats obtenus ;
  - partage de l'information, problèmes rencontrés et solutions envisagées ;
  - actions prises et perspectives.
- faire la synthèse des rapports sur le programme de contrôle des antipaludiques et en assurer la diffusion ;
- améliorer le document de référence sur le programme de contrôle de qualité ;
  - recueillir les besoins exprimés par les services techniques et veiller à leur satisfaction ;
  - faire le plaidoyer pour la mobilisation des ressources financières.

#### **IV-LES MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES**

**(3,4,5,7,9,11 ,12,13,19,20,21,22,23,24,25,26,27)**

Les médicaments antipaludiques sont classés selon leur point d'impact au niveau du cycle parasitaire en schizonticide qui agissent sur les formes endoérythrocytaires asexuées et en gamétocytocides actifs à la fois sur les formes sexuées et sur les formes hépatiques.

Les schizonticides peuvent être regroupés en trois catégories en fonction de leur mode d'action : Les schizonticides à action rapide ou lysosomotropes, les schizonticides à action lente ou antimétaboliques et les antibiotiques.

##### **IV.1. - LES SCHIZONTICIDES**

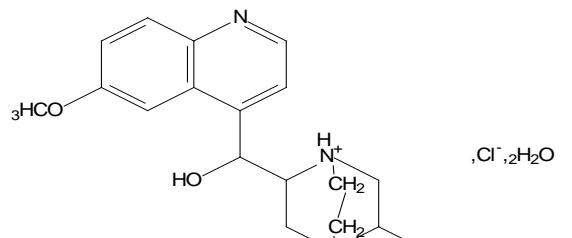
Leur action essentielle est la destruction des schizontes et des corps en rosace. Ils sont divisés en deux sous groupes : les schizonticides à action rapide et les schizonticides à action lente.

#### **IV.1.1. - Les schizonticides à action rapide**

Ils sont caractérisés par une concentration au niveau des hématies parasitées. Il permettent de bloquer la multiplication des plasmodes et empêchent la digestion de l'hémoglobine par les hématozoaires.

##### ***IV.1.1.1. - La Quinine***

- **Structure**



Elle est obtenue à partir des écorces de la quinina qui est une plante originaire de l'Amérique latine.

C'est un aryl-méthanol : (vinyl-1 quinuclidyl-2)-(méthoxu-6 quinolyl-4) carbinol.

- **Pharmacologie**

La quinine est une base se concentrant dans les vacuoles digestives (action lysosomotrope) du trophozoïte érythrocytaire pour inhiber la digestion de l'hémoglobine et de l'hème polymérase, enzyme de destruction de la ferriprotoporphyrine.

Elle bloque donc la multiplication asexuée du parasite en s'intercalant dans l'ADN sur plusieurs sites, ce qui expliquerait la rareté des résistances.

Après administration, la concentration maximale est obtenue au bout de 30 à 60 minutes ce qui fait de la quinine un médicament d'urgence.

Son élimination est totale en 24 heures, l'action est rapide mais brève ( 6 heures ), c'est pourquoi on recommande 3 à 4 injections par jour.

- **Effets secondaires**

D'une façon générale, la quinine n'est pas bien tolérée. Parmi les effets secondaires on a :

- le chinchonisme est un syndrome majeur fréquent et temporaire associant acouphènes, vertiges, nausées, céphalées, et hypoacusie. Il s'agit d'une imprégnation de l'oreille interne par la quinine.

Il n'est pas synonyme de surdosage et régresse à l'arrêt du traitement.

- l'hypoglycémie, liée à l'hyper insulinémie. C'est l'effet secondaire le plus redoutable lors d'une perfusion rapide (en 2 à 3 heures) particulièrement chez l'enfant. Il convient de la prévenir par l'administration simultanée de soluté glucosé, la recherche de signes d'hypoglycémie (troubles de la conscience, sueurs etc.) et la surveillance régulière de la glycémie.

Par voie IV, la quinine doit être administrée lentement en perfusion et diluée dans un soluté isotonique de glucose et pendant au moins quatre heures.

Les autres effets secondaires sont la thrombopénie, la photosensibilité, des manifestations immuno-allergiques (prurit, urticaire), le risque d'amaurose et de cécité définitive.

Par voie I.M, les sels de quinine peuvent provoquer des névroses et des infections si le matériel n'est pas stérile.

#### • Contre indications

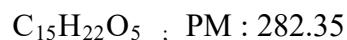
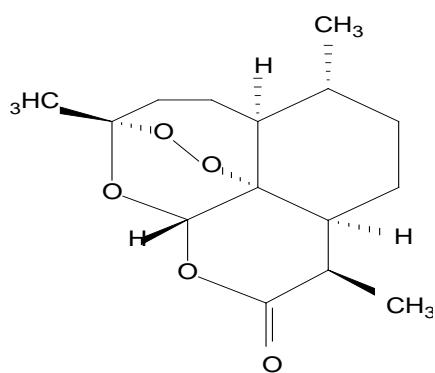
La quinine est contre indiquée chez les sujets allergiques qui présentent des éruptions généralisées et chez les patients ayant un risque de survenue d'une fièvre bilieuse hémoglobinurique.

#### • Posologie

La posologie quotidienne efficace est de 8mg/kg d'alcaloïdes bases, répartis en trois prises espacées de huit heures, pendant cinq à sept jours (soit 24mg/kg d'alcaloïdes bases par jour en trois prises).

#### *IV.1.1.2. - L'artémisinine ( quinghaosu )*

##### • Structure



Elle est obtenue à partir des feuilles et fleurs d'une plante chinoise appelée *Artemisia annua* (L) ou armoise douce.

Son point de fusion se situe entre 156° et 157°C.

- **Pharmacologie**

C'est un schizonticide très puissant plus puissant que la quinine. Elle est inactive sur les formes érythrocytaires et les gamétozytes.

Son absorption digestive est moyenne, elle pénètre facilement et rapidement les hématies parasitées.

Malheureusement, ce produit a deux inconvénients : insolubilité dans l'eau et l'huile et une action très brève ce qui va entraîner des rechutes avec des parasitoses élevées.

Les dérivés de l'artémisinine sont :

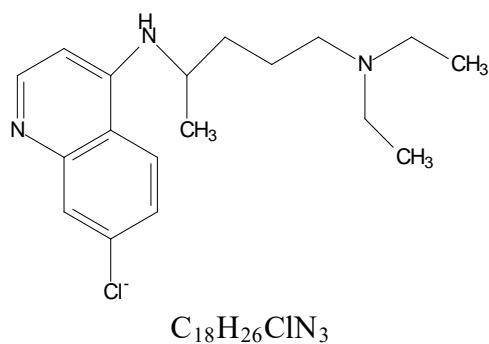
- la *dihydroartémisinine* : utilisée dans le traitement du paludisme.

- l'*artémether*: il a une action rapide et entraîne une apyrexie avec baisse de la parasitose. Il est utilisé seul ou associé à la luméfantrine . Il est contre indiqué chez la femme enceinte.

- l'*artésunate* : c'est une molécule très active permettant d'obtenir une baisse de la fièvre. Elle est commercialisée sous plusieurs noms seule ou en association avec d'autres antipaludiques. Elle est contre indiquée chez la femme enceinte.

#### ***IV.1.1.3. - La chloroquine***

- **Structure**



C'est la chloro-7 (diéthylamino-4 méthyl-1 butylamino)-4 quinoléine.

Elle se présente sous forme de poudre blanche à reflets jaunes, de saveur amère.

Son point de fusion se situe entre 193°-195°C.

Elle est utilisée sous deux formes :

- la forme de sulfatée : PM = 436

- la forme diphosphatée : PM = 515,9

C'est ainsi que 100 mg de chloroquine base équivalent à 137 mg de sulfate de chloroquine et à 160 mg de diphosphate de chloroquine.

- **Pharmacologie**

La chloroquine possède des propriétés antimalariques. C'est un schizonticide intra-érythrocytaire. Son rôle primordial est de diminuer rapidement l'inoculum plasmodial, afin de permettre un rééquilibrage du système immunitaire.

Dans les attaques fortes et soudaines, elle s'est montrée efficace et fait régresser la parasitémie très rapidement.

Elle est aussi indiquée pour ses propriétés anti-inflammatoires dans la polyarthrite rhumatoïde et dans le lupus érythémateux disséminé.

Après une prise orale, la chloroquine est absorbée rapidement et presque totalement au niveau du tractus gastro-intestinal. Elle est détectable dans le sang 30 à 60 minutes plus tard. Le taux sanguin est maximum entre la troisième et la sixième heure qui suit l'ingestion et avec une biodisponibilité de l'ordre de 78 %.

Au niveau sanguin, la concentration en chloroquine dans les hématies est de 2 à 5 fois plus importante que dans le plasma.

Son principal métabolite est la mono déséthylchloroquine qui est également active.

Par ailleurs la chloroquine possède une forte affinité pour certains tissus. Elle se fixe de façon irréversible aux protéines plasmatiques dans la proportion de 55 % et à diverses protéines tissulaires.

La fixation sur le myocarde est 2 à 3 fois plus forte que sur les autres muscles ce qui pourrait expliquer la cardotoxicité.

La chloroquine passe très faiblement dans le lait maternel, si bien qu'à dose prophylactique, sa concentration dans le lait est trop faible pour conférer une protection à l'enfant.

Le passage transplacentaire de la chloroquine et de son principal métabolite est d'environ 14,5 %.

C'est par voie urinaire que la majeure partie de la chloroquine est éliminée ; 50 % à 60 % de la dose administrée est excrétée sous la forme inchangée et environ 30 % sous forme de mono déséthylchloroquine et 10 % sont éliminés dans les matières fécales

- **Effets secondaires**

Aux doses curatives, on peut noter des céphalées, nausées, vertiges, risque de collapsus chez le jeune en cas d'utilisation par la voie parentérale, prurit, éruption cutanée etc. Une dose supérieure à 1g peut entraîner la mort chez l'enfant et chez l'adulte une dose supérieure à 3 g.

- **Mécanismes d'action de la chloroquine**

Beaucoup de théories ont été émises sur le mode d'action de la chloroquine.

Selon certains auteurs, la chloroquine agirait au niveau des acides nucléiques des hématozoaires en bloquant la réPLICATION de l'ADN par inhibition de l'ADN polymérase.

La mort du parasite serait précédée d'une diminution de l'activité enzymatique et d'un blocage de la synthèse des protéines.

D'autres auteurs, par contre suggèrent que l'interaction de la chloroquine (amino-4-quinoléine) avec l'ADN ne soit plus admise, car il a été mis en évidence que la concentration de la chloroquine nécessaire pour obtenir un effet sur l'ADN ne peut pas être obtenue au niveau de l'appareil nucléaire du parasite.

Ainsi deux propositions ont été évoquées sur le mode d'action :

- la chloroquine agirait en retardant la séquestration de la fertiprotophorphyrine IX, lui permettant d'exercer une cytotoxicité,

- la chloroquine pénètre dans le cytoplasme parasitaire par l'intermédiaire d'un transporteur agissant sous l'influence d'un gradient de pH. La molécule interférant avec le catabolisme lysosomial de l'hémoglobine, "affamerait" le parasite en acides aminés essentiels à sa synthèse protéique.

- **Interaction médicamenteuse**

Topiques gastro-intestinaux : diminution de l'absorption digestive de la Chloroquine.

- **Posologie**

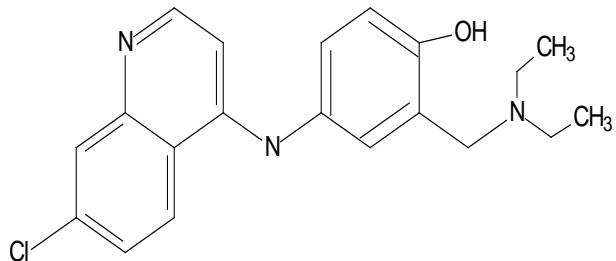
Le traitement curatif pour l'adulte et l'enfant de plus de 10 ans est de :

- premier jour : 10mg/kg en une prise, puis 5mg/kg 6 heures plus tard ;
- deuxième et troisième jour 5mg/kg en une prise par jour à heure fixe.

Pour la prophylaxie du paludisme : 10mg/kg/semaine

#### ***IV.1.1.4 L'amodiaquine***

- **Structure**



C'est le (diéthyl-aminométhyl-3'hydroxy-4'anilino)-4chloro-7quinoléine.

Elle se présente sous forme de poudre cristalline jaune inodore et amère.

Elle fond vers 220°C en faisant un résidu.

#### • Pharmacologie

L'absorption est rapide après administration orale de 210 mg/kg. Les concentrations plasmatiques de 300 et 560 ng sont atteintes au bout de 4 heures. Les concentrations thérapeutiques sont atteintes une (1) ou deux (2) heures après l'absorption de la dose.

On note une distribution large à travers les tissus. Les fortes concentrations sont retrouvées au niveau du foie, de la rate, des reins, des poumons et une faible répartition au niveau du cerveau.

Dans le sang, les fortes concentrations se retrouvent dans les globules rouges et le plasma.

Les seules bio-transformations reconnues portent sur la chaîne latérale donnant des dérivés mono-N-déséthylés et di-N-déséthylés.

L'amodiaquine est métabolisée en 3 dérivés : mono-déséthylamodiaquine, bi-déséthylamodiaquine et hydroxydéséthylamodiaquine dont le mono- déséthylamodiaquine constitue le métabolite majeur.

L'élimination est lente et se fait par les urines, mais le taux d'élimination peut être augmenté si le pH urinaire diminue.

#### • Effets secondaires

Les effets secondaires comme nausées, vomissements, diarrhées, céphalées, prurits palpitations peuvent être observés aux doses et à la durée habituellement préconisées pour le traitement du paludisme.

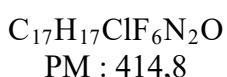
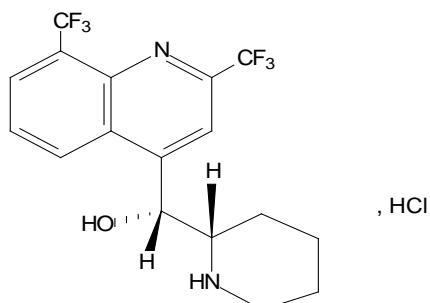
#### • Posologie

La posologie est à adapter en fonction du poids en raison de 35 mg/kg d'amodiaquine base à répartir sur 3 jours soit :

- premier jour : 15mg/kg répartis en deux prises à 12 heures d'intervalle ;
- puis les 2 jours suivants : 10mg/kg en deux prises à 12 heures d'intervalle.

#### **IV.1.1.5. - La méfloquine**

- **Structure**



- **Pharmacologie**

La méfloquine est un schizonticide actif même sur les souches de plasmodes multirésistants.

Elle agit au niveau des membranes cellulaires, elle est efficace sur les quatre espèces de plasmodes.

Sa résorption digestive est rapide et importante (90 %), elle se fixe aux protéines plasmatiques à 96 %. Elle a une bonne diffusion tissulaire avec une concentration dans les érythrocytes.

L'élimination est essentiellement biliaire et fécale sous la forme de métabolites inactifs. La demi vie est longue (20 jours) permettant une prise hebdomadaire unique en prophylaxie.

- **Effets indésirables**

Les effets indésirables sont doses dépendantes, ils sont encore mal évalués en prophylaxie.

Toutefois, on peut observer des nausées, des vertiges, plus rarement des céphalées, des sensations d'ébriété, obnubilations, vomissements, diarrhées, et réactions allergiques.

Exceptionnellement : élévation transitoire des transaminases, bradycardie sinusale et systolique bénigne à forte dose, troubles neuro-psychiques surtout aux doses curatives et favorisés par la quinine.

En cas de surdosage, il faut procéder à un lavage cardiaque et à une surveillance des fonctions cardiaques et hépatiques.

- **Interactions médicamenteuses**

L'association avec la quinine est à éviter sauf dans les accès pernicieux ou avec des vomissements ; il faut respecter un intervalle de quatre heures entre les prises de chacun des deux produits.

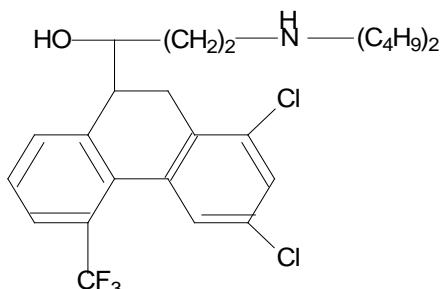
Interactions non exclues avec les  $\beta$ -bloquants, l'acide valproïque.

- **Posologie**

En prophylaxie, la dose recommandée est de 5mg/kg pour l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans. Pour le traitement curatif, la dose de 25mg/kg doit être administré en moins de 24 heures répartis en deux ou trois prises espacées par un intervalle de 6 à 12 heures.

#### **IV.1.1.6. - L'halofantrine**

- **Structure**



- **Pharmacologie**

C'est un schizonticide majeur, agissant comme la quinine au niveau des membranes cellulaires, efficace sur les quatre espèces de plasmodiums.

La résorption digestive est rapide mais partielle avec de très importantes variations selon les individus imposant l'administration de trois doses espacées de six heures.

La concentration plasmatique est maximale en 3 à 6 heures, la demi-vie est de 1 à 2 jours. L'halofantrine a un passage transplacentaire dans le lait maternel.

- **Effets indésirables**

Ils sont rares, sa tolérance est meilleure que celle de la méfloquine.

Toutefois on peut observer : des troubles digestifs (diarrhée, douleurs abdominales, nausées et /ou vomissements), des prurits, éruptions cutanées, céphalées, élévation des transaminases, des vertiges, des myalgies, frissons et palpitations.

- **Interactions médicamenteuses**

Les diurétiques hypokalémiants

- **Contre-indication**

Grossesse et allaitement (pas d'effets tératogène mais effet embryotoxique avec diminution du poids du fœtus et passage dans le lait maternel).

- **Posologie**

Elle est en moyenne de 24mg/kg, à répartir en 3 prises espacées de six heures, pour les adultes et les enfants.

Le traitement sera administré en dehors des repas.

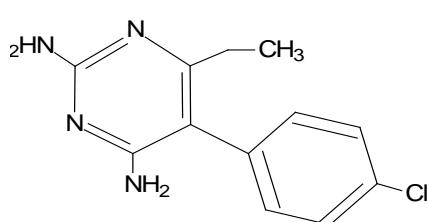
#### **IV.1.2. Les schizonticides à action lente**

Ils s'agissent généralement d'antipaludiques qui interviennent dans le cycle c'est à dire qui vont s'opposer à la biosynthèse de l'acide folique et de l'acide folinique bloquant ainsi la biosynthèse de l'ADN des plasmodes donc de leur schizogonie.

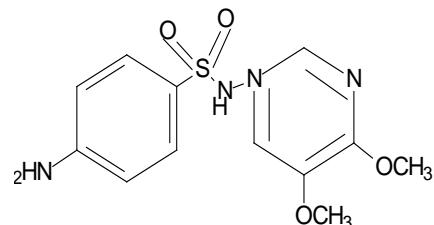
Parmi les plus utilisés on a l'association sulfadoxine-pyriméthamine et le proguanil.

##### ***IV.1.2.1. - L'association sulfadoxine-pyriméthamine***

- **Structure**



Pyriméthamine : C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>  
PM : 248,71



Sulfadoxine : C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S  
PM : 310,33

- **Pharmacologie**

La pyriméthamine agit par inhibition de la dihydrofolate réductase et donc de la synthèse de l'acide folique par les protozoaires.

La résorption digestive est lente et incomplète, il y'a accumulation dans les reins, le foie, les poumons et tous les tissus (y compris le cerveau). La demi-vie est de 4 jours, l'élimination urinaire est lente (4 à 5 semaines) en partie sous forme de métabolites.

- **Effets indésirables**

*Pyriméthamine* : carence en acide folique après un mois de traitement avec anémie macrocytaire, asthénies, irritabilité, possibilité de stomatite ulcéreuse, iléite et troubles neurologiques. Il faut associer systématiquement avec l'acide folique.

*Sulfadoxine* : réactions allergiques (fièvres, éruptions cutanées, asthme, œdème de Quincke, syndrome de Stevens-Johnson, plus rarement syndrome de Lyell), troubles hématologiques (anémies hémolytique, leucopénie, plus rarement thrombopénie etc ), troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements ).

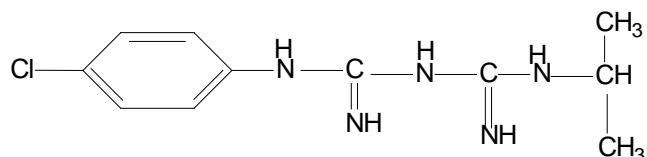
- **Interaction médicamenteuse**

*Pyriméthamine* : antagoniste de la pyriméthamine et risque accru de cytopénie avec la Zidovudine (réduire la posologie de celle ci ou l'arrêter pendant le traitement d'attaque).

*Sulfadoxine* : associations déconseillées avec la méthanamine, les acidifiants urinaires, sulfamides hypoglycémiants, les psoralènes.

#### ***IV.1.2.2. - Le proguanil***

- **Structure**



- **Pharmacologie**

C'est un antipaludéen de la famille des biguanides, agissant après métabolisation hépatique en cycloguanil actif (inhibant la dihydrofolate réductase et donc de la synthèse de l'acide folique par les protozoaires, sans inhiber cette enzyme dans les cellules des mammifères d'où une toxicité pratiquement nulle).

Il doit toujours être utilisé en association avec la chloroquine.

La résorption digestive lente (70 à 90 %), la concentration est intra-érythrocytaire, la métabolisation hépatique donne le cycloguanil actif (dont le pic plasmatique est atteint en 5 heures), l'élimination rapide par voie urinaire (90 %) et fécale (10 %), demi-vie d'élimination de 20 heures.

Passage transplacentaire et passage faible dans le lait maternel.

- **Effets indésirables**

- Intolérance gastrique transitoire cédant malgré la poursuite du traitement.
- Eruptions cutanées, perte des cheveux, exceptionnellement ulcéractions buccales.
- En cas de surdosage : vomissements, diarrhée, gêne épigastrique, parfois irritation urinaire et hématurie.

- **Posologie**

La posologie habituelle est de 3mg/kg en arrondissant au demi comprimé supérieur.

#### **IV.1.3 - LES ANTIBIOTIQUES (Tétracyclines et Macrolides)**

Même si un macrolide, l'azithromycine semble donner des résultats intéressants, ce sont surtout les tétracyclines qui en inhibant la synthèse des protéines possèdent une réelle mais lente activité antiparasitaire.

La doxycycline est ainsi utilisée en zone de multirésistance en prophylaxie ou en association au traitement par la quinine. Des études in vitro et cliniques ont montré l'efficacité de la doxycycline dans le paludisme. Les tétracyclines nécessitent un temps de contact plus long que les autres antipaludiques pour être efficaces. De ce fait la doxycycline est généralement utilisée en association avec d'autres molécules comme l'atovaquone, l'artésunate ou la méfloquine. Les macrolides et plus particulièrement l'érythromycine sont actifs vis à vis de *Plasmodium falciparum*. L'activité antiplasmodiale de l'azithromycine a été démontrée vis-à-vis de *Plasmodium falciparum* et dans les études cliniques. Elle a une meilleure activité et une meilleure pharmacocinétique que l'érythromycine. Son activité est renforcée si elle est associée avec l'artémether.

#### **IV.2. - LES GAMETOCYTOIDES**

Ce sont des substances antipaludiques détruisant les formes sexuées des plasmodiums dans le sang et atteignant en outre les formes exo-érythrocytaires tissulaires.

Ils sont intéressants en prophylaxie des rechutes d'accès à *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*.

Ils peuvent donner lieu à des accidents d'hémolyse chez les sujets déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Parmi les gamétocytocides, on peut citer la primaquine.

### **V- ASSURANCE DE LA QUALITE DES MEDICAMENTS (28)**

#### **V.1. - GENERALITES**

L'assurance de la qualité représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de qualité requise pour l'usage auxquels ils sont destinés. Elle est basée sur quatre principes fondamentaux que sont l'enregistrement, l'inspection, le contrôle technique et la pharmacovigilance.

L'assurance qualité des produits pharmaceutiques fabriqués localement ou importés est d'une importance primordiale dans tout système de santé. Le manque de contrôle compromet la vie des citoyens de nos pays. En effet, certains pays n'ont pas de système effectif d'assurance de qualité. Ces mêmes pays courent le risque de recevoir des produits non conformes qui mettent en danger la vie de leurs citoyens. Par conséquent force est de trouver des méthodes rigoureuses et

de coûts modestes qui puissent permettre de s'assurer que les produits fabriqués localement et ceux importés sont conformes aux standards prescrits et sans danger pour la consommation humaine.

Pour s'assurer de la qualité de ces produits, il existe des méthodes normalisées dans différents types de pharmacopée qui sont des documents écrits fiables qui fournissent des descriptions détaillées des caractéristiques du médicament et des techniques analytiques.

Parmi les pharmacopées connues, on peut citer celle internationale publiée par l'OMS, la pharmacopée européenne, britannique française, japonaise et celle à laquelle se réfère pour notre étude à savoir la pharmacopée américaine (USP).

## V.2. - OBJECTIFS

L'assurance qualité et les tests de base permettent de :

- s'assurer que les patients reçoivent des médicaments sûrs, efficaces et de qualité conforme aux normes de pharmacopées.
- détecter la présence de médicaments de mauvaise qualité dans le marché,

Pour que le médicament soit de qualité requise il faut que :

- qu'il ait le bon principe actif
- le bon dosage soit décrit sur l'étiquette,
- les limites de l'acceptabilité des tests soient respectées,
- le médicament maintient ses propriétés pharmacotechniques pour délivrer son rôle thérapeutique,
- l'activité du médicament soit préservée durant toute la durée valable pour son utilisation,
- le médicament soit correctement marqué et préservé

## V.3. - CRITERES DE QUALITE DU MEDICAMENT

Les caractéristiques les plus importantes d'un médicament sont l'identité, la pureté, l'activité, l'uniformité, la biodisponibilité, l'innocuité, et la conservation.

### **V.3.1. - L'identité**

Le principe actif doit être présent dans le produit. Cette caractéristique est généralement la plus facile à garantir. Dans la plupart des cas, quand l'analyse révèle la présence d'un autre adjuvant, il s'agit d'une erreur de conditionnement ou d'étiquetage.

### **V.3.2. - La pureté**

La plupart des médicaments contiennent des principes actifs et des adjuvants qui sont ajoutés pour la consistance, la couleur, etc.

Il est important que les adjuvants ne contiennent pas de contaminants potentiels nocifs ou de bactéries et d'autres microorganismes qui pourraient contaminer le malade.

#### **V.3.3. - La sécurité**

Le médicament pris dans les conditions normales est inoffensif. La sécurité ou l'innocuité est déterminée par des études de carcinogenèse, de pharmacocinétique, de toxicologie et de tératogenèse.

#### **V.3.4. - L'activité**

Le médicament doit être efficace contre l'affection pour laquelle elle est utilisée. Il doit contenir la quantité exacte de principes actifs.

L'activité ou efficacité est démontrée par les essais cliniques en général et indirectement par la bioéquivalence.

#### **V.3.5. - L'acceptabilité**

Le médicament peut être rejeté par l'organisme.

#### **V.3.6. - L'uniformité**

La consistance, la couleur, la forme, la taille des comprimés, des capsules ne doivent pas varier d'une dose à la suivante.

#### **V.3.7. - La biodisponibilité**

Souvent un médicament paraîtra excellent et passera tous les tests analytiques mais une fois donnée au malade, il ne sera pas absorbé correctement dans la circulation sanguine et n'aura pas de ce fait l'effet thérapeutique attendu : la bio disponibilité est la vitesse et l'intensité de mise à disposition du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action.

### **V.4. – LES FACTEURS DE DEGRADATION DU MEDICAMENT**

Les causes d'altération du médicament sont complexes et peuvent être liées à plusieurs facteurs.

#### **V.4.1. - Les facteurs physiques**

Parmi les facteurs physiques d'altération, on a :

- la température,
- les chocs par exemple comprimés brisés.

#### **V.4.2. - Les facteurs chimiques**

- La nature même des constituants du médicament : par exemple hydrolyse du saccharose d'un sirop en glucose cristallisé,

- La dégradation due au contact des produits avec l'air : phénomène d'oxydation,
- L'humidité : elle est le support de toutes les réactions d'altération. Son élimination est l'un des meilleurs procédés de conservation.

#### **V.4.3. Les facteurs biologiques**

- Les enzymes d'origine végétale ou animale (pepsine, papaïne, pancréatine, chymotrypsine), qui sont souvent apportées par les drogues elles-mêmes.
- Les cultures pures de germes. *Exemple* : les fermentations lactiques.
- Les microorganismes véhiculés par les poussières de l'air : bactéries, algues, champignons etc.

### **V.5. - LA CONSERVATION OU CONDITIONNEMENT**

C'est l'opération complémentaire de la mise en forme. Elle consiste à enfermer la préparation dans une enveloppe de forme et de matière très variée donnant ainsi au médicament son aspect définitif. Ainsi, il a pour objectifs :

- de contenir la forme pharmaceutique et de la protéger des chocs et des déformations, contre les facteurs d'altération par son imperméabilité aux agents extérieurs (vapeur d'eau, lumière), et aux constituants de médicament ainsi que les souillures de toutes sortes ;
- de faciliter la distribution de médicament et son utilisation par le malade ;
- d'être un élément de sécurité et doit porter en particulier une étiquette appropriée ;
- d'être en harmonie avec le caractère noble du médicament et de ce fait inspirer confiance au malade.

## **DEUXIEME PARTIE**

***SUIVI DE LA QUALITE DES ANTIPALUDIQUES***

## I- OBJECTIFS

Les objectifs de notre travail sont de contribuer dans le cadre de la lutte contre le paludisme à :

- contrôler la qualité des antipaludiques en vente sur le marché sénégalais ;
- détecter les médicaments non conforme aux normes de qualité standard ;
- évaluer l'ampleur de la contrefaçon médicamenteuse des antipaludiques au niveau des secteurs public, privé et informel ;

Le but à long terme est de surveiller en continu la qualité des antipaludiques en collaboration avec d'autres services comme le Laboratoire national de Contrôle des Médicaments (LNCM), la Direction de la Pharmacie et les Médicaments (DPM), l'Université, le Programme National de lutte contre le Paludisme (PNLP) et la Pharmacie Nationale d'Approvisionnement (PNA) dans le processus de contrôle, et de proposer aux décideurs des stratégies adéquates pour faire face aux problèmes liés à l'assurance qualité.

## II - CADRE D'ETUDE

Cette étude a été réalisée dans le cadre d'un projet de recherche en partenariat avec le programme d'Information sur qualité des médicaments de la Pharmacopée américaine (USP-DQI), la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie de l'UCAD, notamment les services de Parasitologie et de Chimie Analytique, en collaboration avec le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM).

Les différentes activités menées dans cette étude s'inscrivent dans le cadre global de l'appui de l'Agence Américaine pour le Développement International (USAID) au Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP).

Cette étude a été réalisée sur plusieurs périodes couvrant une durée de 15 mois :

- du 17 au 24 septembre 2003,
- du 11 au 23 février 2004,
- du 17 au 23 août 2004,
- du 03 au 10 janvier 2005.

L'échantillonnage a été réalisé dans plusieurs localités polarisées par 5 sites sentinelles de surveillance épidémiologique au niveau desquels la chimiorésistance au traitement antipaludique est régulièrement évaluée. Ces sites sont situés dans les districts sanitaires de :

- Guédiawaye, à l'Ouest dans la région de Dakar,

- Richard Toll, dans la région de Saint Louis au Nord,
  - Kaolack, au Centre,
  - Vélingara, dans la région de Kolda au Sud, et
  - Touba, dans la région de Diourbel au Centre.

## II.1. - GUEDIAWAYE

Le département de Guédiawaye est situé dans la zone des Niayes où le climat est de type subsaharien frais et humide de novembre à juin, chaud et pluvieux en octobre (350 - 550 mm de pluies). Sa population est de 479321 habitants avec une densité de 18233 habitants/ km<sup>2</sup>. Cette forte densité a pour conséquence de favoriser la promiscuité voir un réel problème d'assainissement.

Dans ces quartiers, la précarité des habitations et la nature du sol marécageuse font que les inondations sont fréquentes en cas de pluies abondantes.

Le district comporte :

- un centre de santé,
  - 12 postes de santé,
  - 2 cases de santé pour les maternités.



### **Carte 1 : Région de Dakar**

## **II.2. - RICHARD TOLL**

Il se situe dans la vallée du fleuve Sénégal qui appartient au faciès sahélien.

L'écosystème y a été sensiblement modifié après les périodes de sécheresse et la désertification des vingt dernières années.

La mise en service des deux barrages de Diama et Manantalli y a augmenté la disponibilité de l'eau et contribue à augmenter la transmission du paludisme.

Le climat est de type sahélien avec une longue saison sèche allant de novembre à juin et une saison pluvieuse de 3 à 4 mois.

Le paludisme y sévit sur le mode hypo à méso- endémique et devenant hyper- endémique lors de la saison des pluies.

En 1996, la population totale était estimée à 109389 habitants soit une densité de 37 habitants au km<sup>2</sup>.

La ville de Richard Toll est le siège de la plus grande industrie agricole du pays : Compagnie Sucrière Sénégalaise (CSS), d'une usine de fabrication de tuyaux et d'autres matériaux dénommée IDIS (Industrial Drip Irrigation System) puis la mise en valeur du Delta du fleuve avec l'implantation de nombreux aménagements hydroagricoles y ont attiré beaucoup de populations.

Le district comporte :

- Un centre de santé,
- 15 postes de santé
- 19 cases de santé et maternités rurales,
- un ensemble de structures privées (cabinet médical, cabinet dentaire, service médical la CSS et pharmacies).

Le centre de santé est la structure de référence du district chargé de la prise en charge des cas référés par les postes de santé. Il est implanté dans la ville de Richard Toll et est dirigé par un médecin chef qui est secondé par un adjoint.



Carte 2 : Région de Saint Louis

### **II.3. - TOUBA**

Touba est une communauté rurale située dans le département de Mbacké, région de Diourbel. En effet, il s'agit d'un lieu saint de l'Islam qui, à côté de sa forte densité, attire chaque année des centaines de milliers de fidèles qui viennent honorer les cérémonies religieuses.

Sur le plan sanitaire, Touba dispose de :

- deux (2) centre de santé : Ndamaatou et Khelkom ;
- seize (16) postes de santé.

Néanmoins c'est une zone qui n'est pas épargnée par le paludisme qui y constitue toujours un problème de santé publique. En effet, au cours du premier semestre de l'année 2003, le centre de santé Ndamaatou a enregistré une incidence palustre de 42% avec :

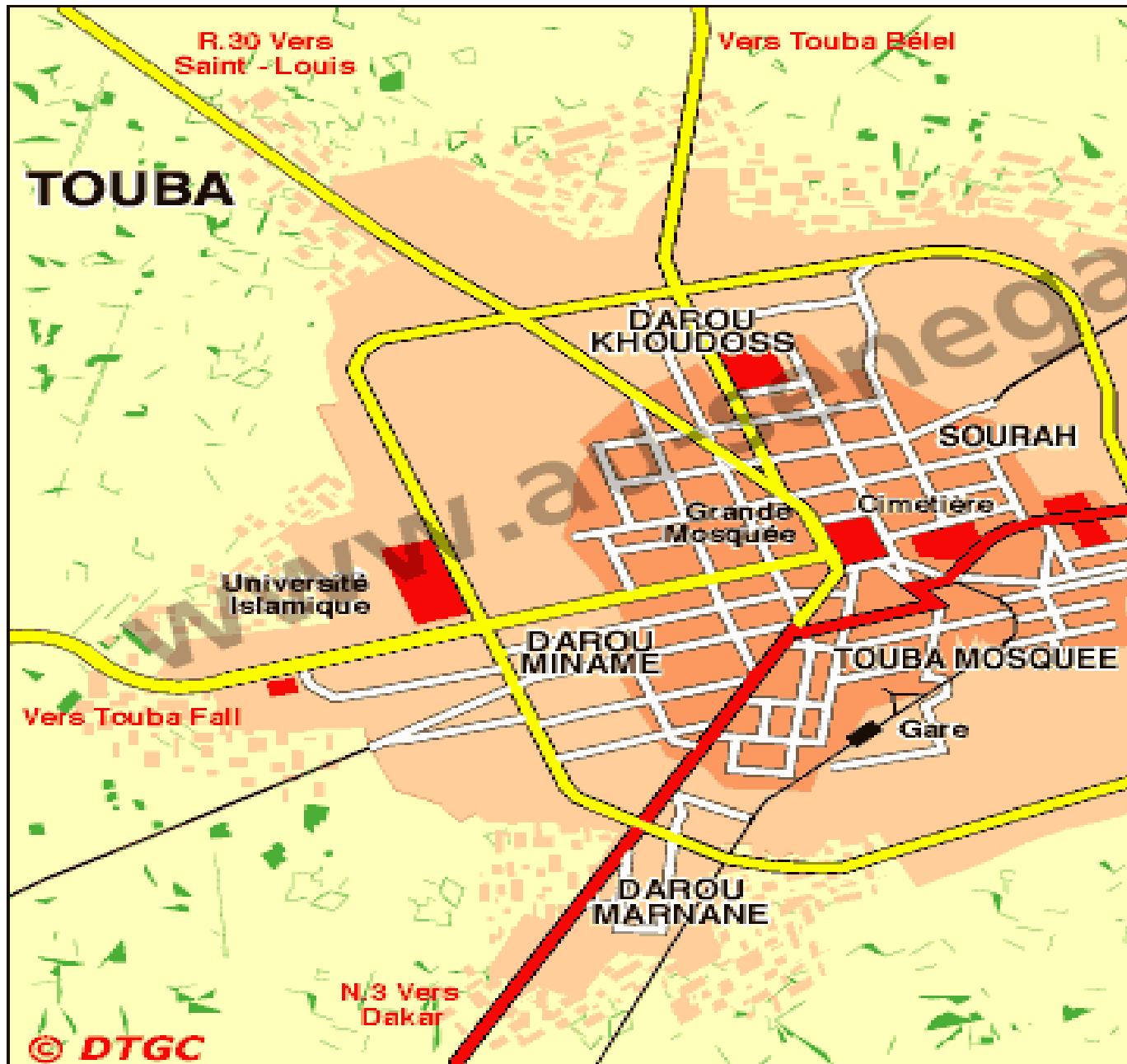
19623 cas de paludisme simples ;

2141 cas de paludisme graves ;

soit un total de 21764 cas de paludisme dont 47 décès.

Cette mortalité relativement basse (0,2 %) résulterait d'une part d'une prise en charge assez précoce des cas de paludisme, suite à une vaste campagne de sensibilisation de la population. D'autre part il est à noter que l'incidence du paludisme est plus élevé du mois d'août au mois de novembre, donc au second semestre.

Touba dispose aussi de onze (11) officines de pharmacies privées. A côté de ces officines privées, une prolifération assez importante du marché parallèle des médicaments est notée, avec des « pharmacies-boutiques » illégales qui présentent toutes les caractéristiques extérieures d'une officine privée légale. A l'intérieur de ces « pharmacies-boutiques », les conditions de stockage des médicaments ne sont pas conformes, de même l'origine des médicaments reste encore inconnue.



**Carte 3** : Région de Diourbel

#### **II.4. - VELINGARA**

La ville de Vélingara est située dans la région de Kolda sud du Sénégal. Le climat est de type soudano-sahélien avec une pluviométrie de 1000 à 1200 mm/an. Le département du même nom est traversé par les cours d'eau sur lesquels deux barrages de retenue d'eau ont été construits (Niandoula et Anambé). La population est de 174892 habitants dont 47,3% ont moins de 15 ans.

Il s'agit d'une zone frontalière avec la République de Guinée, qui concentre une forte densité de population à l'occasion des marchés hebdomadaires de Diaobé.

#### **II. 5- KAOLACK**

Le climat y est de type soudano-sahélien avec une végétation de type savane arborée. La pluviométrie est estimée à 600mm/an. Les mois d'août et septembre reçoivent plus de 50% des quantités observées. Cette zone constitue une importante voie de passage quasi obligatoire pour les populations venant du sud et des pays limitrophes du sud-est (Mali, Gambie, Guinée, Guinée Bissao).

Le paludisme représente 45% de la morbidité générale. Une étude de chimio-résistance à la chloroquine a montré des taux de résistance parasitologique à 60% et 26% d'échec thérapeutique.



Carte 5 : Ville de Kaolack

### **III - MATERIEL ET METHODES**

#### **III.1. - MATERIEL**

##### **III.1.1. - Molécules ciblées**

Cinq molécules ont été choisies dans cette étude. Il s'agit de la chloroquine, la quinine, l'amodiaquine, l'artésunate et la sulfadoxine-pyriméthamine.

##### **III.1.2. – Kit GPHF Minilab**

Le Kit GPHF Minilab (German Pharma Health Found) est équipé de tout le matériel nécessaire pour procéder aux différentes analyses. Ce Kit a été développé de manière à ce qu'il puisse être utilisé dans n'importe quel endroit avec des méthodes simples et fiables. Ces Minilabs sont accompagnés de manuels d'utilisation et de tous les réactifs nécessaires.

##### **III.1.3. – Les fiches de collectes**

Il s'agit de fiches d'échantillonnage où sont recueillies toutes les informations relatives aux échantillons prélevés et de fiches analytiques pour consigner les résultats d'analyse (voir annexes).

#### **III.2. - MÉTHODES**

##### **III.2.1. - Echantillonage**

Tous les médicaments AP (toutes origines et marques confondues) disponibles sur le marché ont été collectés ; l'objectif étant d'obtenir au niveau de chaque site de collecte, au moins 3 à 5 lots différents provenant des différents secteurs par molécule ; soit 15 à 25 lots par famille et par sortie.

L'échantillonnage a été mené au niveau de chaque site par une équipe constituée de deux pharmaciens (soit au total 10 techniciens) ayant reçu une formation sur les bonnes pratiques de laboratoires et sur les techniques analytiques (CLHP, UV, dissolution et CCM) simples généralement utilisés pour analyser les médicaments afin d'établir un système de contrôle de tous les antipaludiques en vente au Sénégal.

L'équipe a aussi bénéficié d'une formation sur l'utilisation et l'entretien de l'équipement, la gestion des réactifs et l'exploitation appropriée des données collectées relative à la qualité des médicaments.

##### **III.2.2. - Inspection visuelle.**

Le récipient primaire est celui en contact direct avec le médicament. Celui ci est souvent protégé par un carton ou autre et doit permettre au médicament de garder son intégrité et sa qualité pendant toute la durée de conservation.

L'étiquette est censée indiquer la voie d'administration, le dosage à prendre et les précautions relatives à l'usage.

L'inspection consiste à noter :

- nom : marque et scientifique
- nom et logo du fabricant
- adresse du fabricant
- dosage
- nombre d'unité par récipient
- numéro de lot
- date de fabrication
- date d'expiration.

Par ailleurs l'uniformité de la forme, de la taille, de la couleur des comprimés est vérifiée

### **III.2.3. – Test de désintégration**

Le test permet de constater si le médicament se désintègre dans l'eau au bout de trente minutes.

Les comprimés et capsules ne contenant que la farine pure ne se désintègrent jamais réellement. Ils s'imbibent seulement d'eau et forment une masse collante ou se désintègrent seulement en morceaux collants se déposant lentement au fond de la coupe.

### **III.2.4. – Identification et dosage des principes actifs par CCM**

La chromatographie sur couche mince est une technique de séparation basée sur une phase mobile et une phase stationnaire. Dans la CCM, un aliquote de solution témoin est appliquée sur la plaque à côté d'un aliquote test. Le mélange témoin et test sont résolus en différents composants par leur migration différente pendant qu'ils sont portés par le solvant de migration.

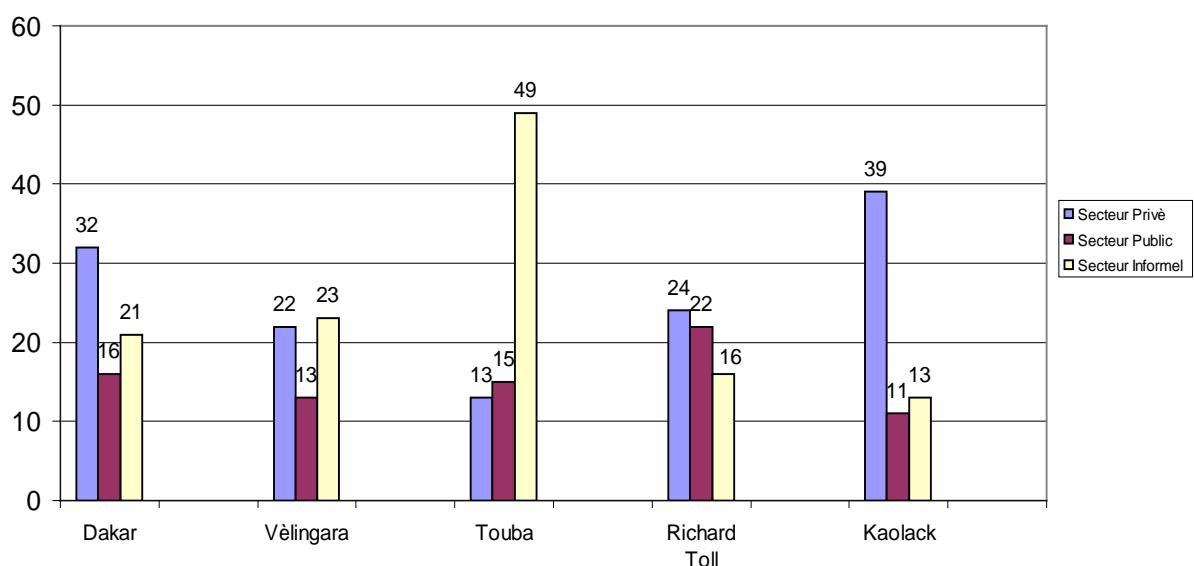
## VII. RESULTATS

Les résultats suivants sont présentés :

- la répartition des échantillons collectés au niveau des cinq sites en fonction du secteur de collecte (tableau I et *figure 1*);
- la répartition des échantillons par molécule (*figure 2*);
- la répartition des échantillons non-conformes selon le pays de fabrication (*figure 3*) ;
- taux de non conformité par molécule (*figure 4*) ;
- pourcentage de non conformité à l'inspection physique et visuelle par site et par molécule (tableau II) ;
- pourcentage de non conformité au délitement par site et par molécule (tableau III) ;
- pourcentage de non conformité au dosage par site et par molécule (tableau IV) ;
- pourcentage d'échantillons de chloroquine non-conformes selon les trois tests et en fonction du site (*figure 5*) ;
- pourcentage d'échantillons de l'association sulfadoxine-pyriméthamine non-conformes selon les trois tests et en fonction du site (*figure 6*) ;
- pourcentage d'échantillons d'amodiaquine non-conformes selon les trois tests et en fonction du site (*figure 7*) ;
- pourcentage d'échantillons d'artésunate non-conformes selon les trois tests et en fonction du site (*figure 8*) ;
- pourcentage d'échantillons de quinine non-conformes selon les trois tests et en fonction du site (*figure 9*) ;
- pourcentage des échantillons non-conformes selon le secteur de collecte (*figure 10*) ;

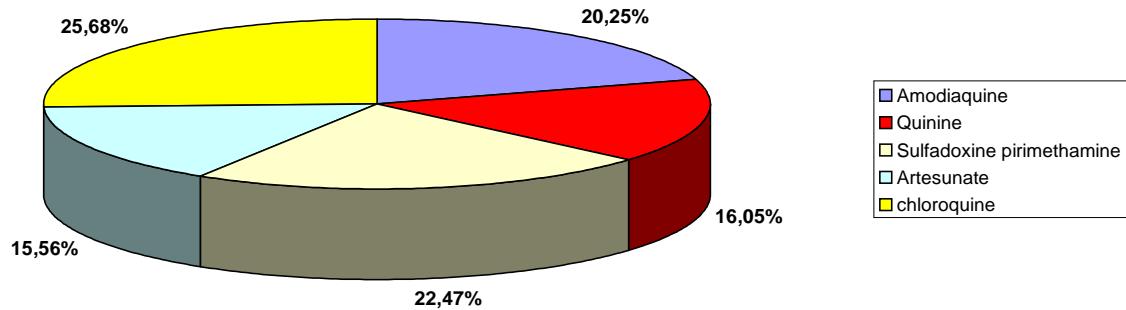
**Tableau I : Répartition des échantillons collectés au niveau des 5 sites en fonction des secteurs de collecte**

<b>Régions</b>	<b>Nombre d'échantillons</b>			
	<b>Total</b>	<b>Secteur privé</b>	<b>Secteur public</b>	<b>secteur informel</b>
Dakar	73	25	18	30
Vèlingara	63	19	15	29
Touba	91	64	11	16
Richard Toll	79	10	29	40
Kaolack	99	26	15	58
<b>Total</b>	<b>405</b>	<b>144</b>	<b>88</b>	<b>173</b>
<b>Pourcentage (%)</b>	<b>100,00</b>	<b>35,56</b>	<b>21,73</b>	<b>42,72</b>

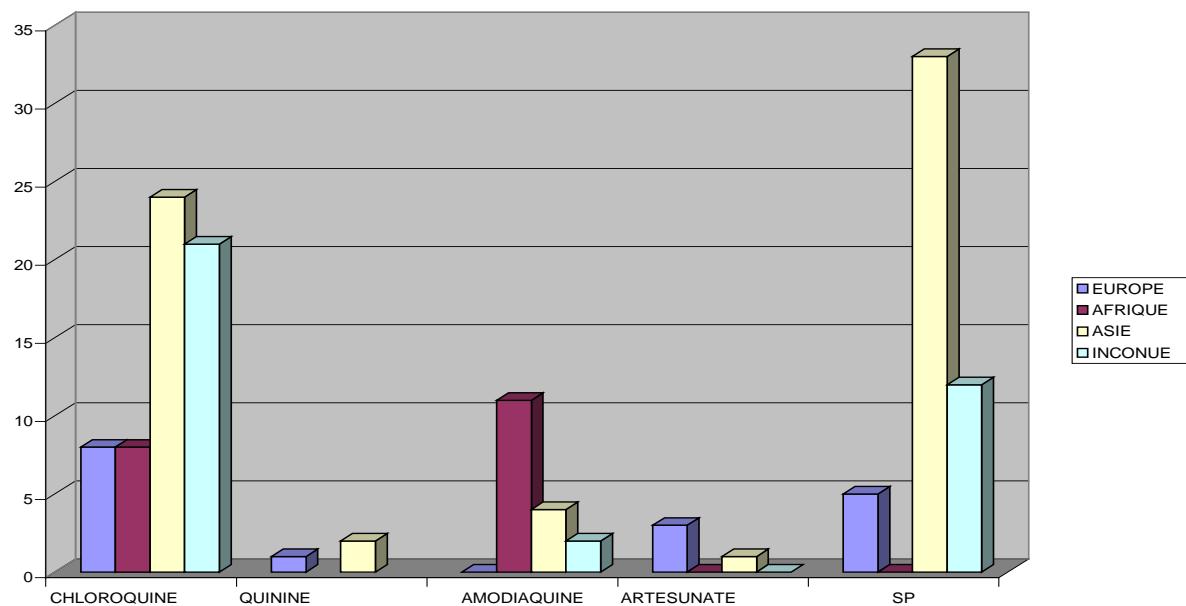


**Figure 1 : Répartition des échantillons par secteur et par site**

En somme 405 échantillons ont été collectés avec la répartition par molécule suivante :



**Figure 2 : Répartition des échantillons par molécule**



**Figure 3 : Répartition des échantillons non-conformes selon le pays de fabrication**

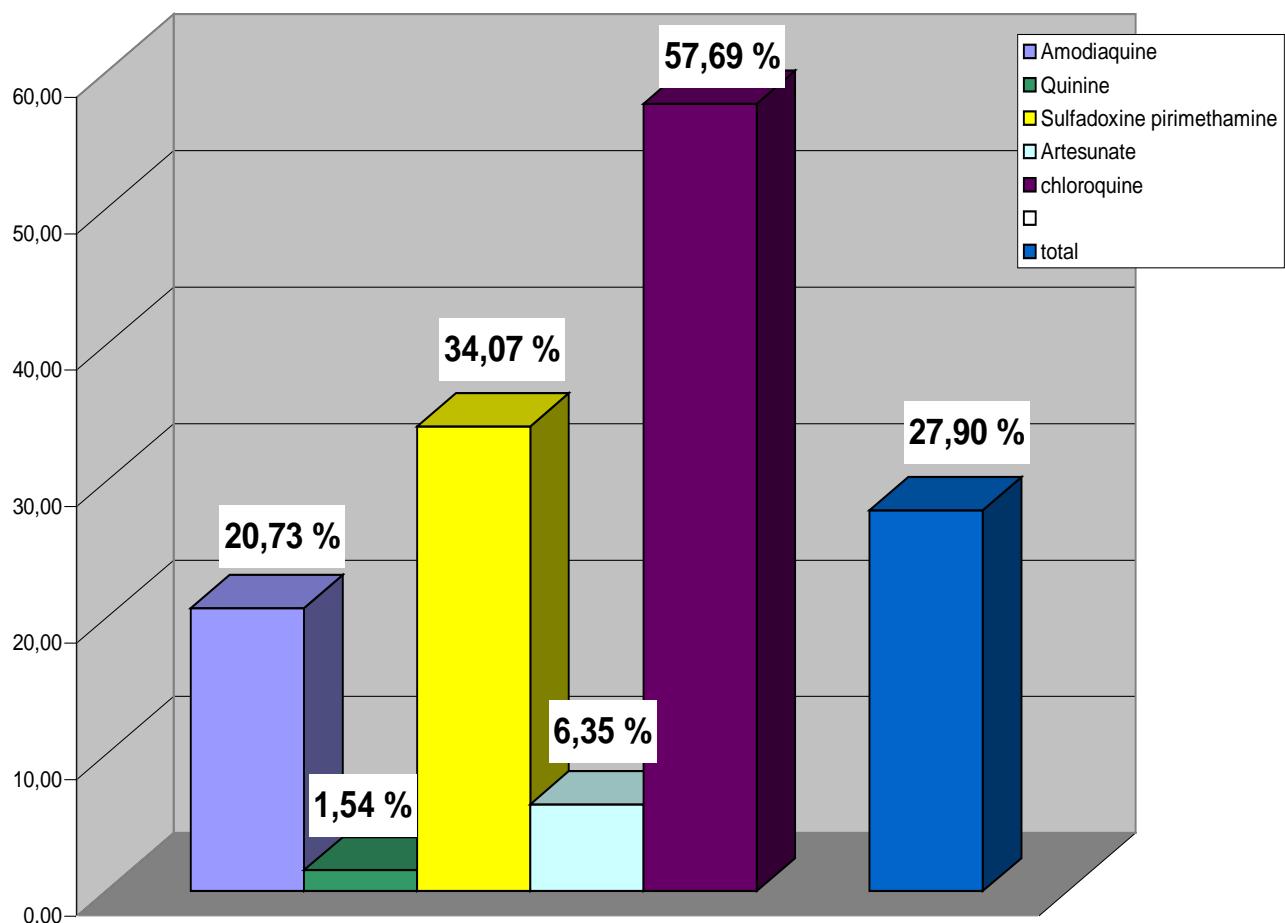


Figure 4 : Taux de non conformité par molecule

**Tableau II : Pourcentage de non-conformité à l'inspection visuelle par site et par molécule**

Sites sentinelles	Chloroquine		Amodiaquine		Artesunate		Quinine		Sulfadoxine - Pyrimethamine	
	Nbre d'échant.	Pourcent. de non conforme	Nbre d'échant.	Pourcent. de non conforme						
<b>Touba</b>	26	<b>23,08</b>	15	<b>13,33</b>	13	<b>0,00</b>	15	<b>13,33</b>	22	<b>27,27</b>
<b>Richard toll</b>	17	<b>29,41</b>	20	<b>0,00</b>	13	<b>15,58</b>	14	<b>0,00</b>	15	<b>0,00</b>
<b>Kaolack</b>	24	<b>29,17</b>	18	<b>16,67</b>	16	<b>12,50</b>	19	<b>5,26</b>	22	<b>27,27</b>
<b>Dakar</b>	18	<b>27,78</b>	16	<b>37,50</b>	14	<b>0,00</b>	9	<b>0,00</b>	16	<b>31,25</b>
<b>Velingara</b>	18	<b>33,33</b>	12	<b>8,33</b>	7	<b>0,00</b>	8	<b>0,00</b>	18	<b>50,00</b>
<b>Total</b>	103	<b>28,16</b>	81	<b>14,81</b>	63	<b>6,35</b>	65	<b>4,62</b>	93	<b>27,96</b>

**Tableau III : Pourcentage de non-conformité au delitement par site et par molécule**

Sites sentinelles	Chloroquine		Amodiaquine		Artesunate		Quinine		Sulfadoxine - Pyrimethamine	
	Nbre d'échant.	Pourcent. de non conforme	Nbre d'échant.	Pourcent. de non conforme						
<b>Touba</b>	26	<b>19,23</b>	15	<b>6,67</b>	13	<b>0,00</b>	15	<b>0,00</b>	22	<b>0,00</b>
<b>Richard toll</b>	17	<b>17,65</b>	20	<b>0,00</b>	13	<b>0,00</b>	14	<b>0,00</b>	15	<b>0,00</b>
<b>Kaolack</b>	24	<b>20,83</b>	18	<b>0,00</b>	16	<b>0,00</b>	19	<b>0,00</b>	22	<b>4,55</b>
<b>Dakar</b>	18	<b>11,11</b>	16	<b>0,00</b>	14	<b>0,00</b>	9	<b>0,00</b>	16	<b>0,00</b>
<b>Velingara</b>	18	<b>55,56</b>	12	<b>0,00</b>	7	<b>0,00</b>	8	<b>0,00</b>	18	<b>0,00</b>
<b>Total</b>	103	<b>24,27</b>	81	<b>1,23</b>	63	<b>0,00</b>	65	<b>0,00</b>	93	<b>1,08</b>

**Tableau IV : Pourcentage de non-conformité au dosage par site et par molécule**

Sites sentinelles	Chloroquine		Amodiaquine		Artesunate		Quinine		Sulfadoxine – Pyrimethamine	
	Nbre d'échant.	Pourcent. de non conforme	Nbre d'échant.	Pourcent. de non conforme						
<b>Touba</b>	26	<b>26,92</b>	15	<b>6,67</b>	13	<b>0,00</b>	15	<b>0,00</b>	22	<b>22,73</b>
<b>Richard toll</b>	17	<b>11,76</b>	20	<b>0,00</b>	13	<b>7,69</b>	14	<b>0,00</b>	16	<b>6,67</b>
<b>Kaolack</b>	24	<b>20,83</b>	18	<b>0,00</b>	16	<b>12,50</b>	19	<b>0,00</b>	22	<b>13,64</b>
<b>Dakar</b>	18	<b>27,78</b>	16	<b>0,00</b>	14	<b>0,00</b>	9	<b>0,00</b>	16	<b>18,75</b>
<b>Velingara</b>	18	<b>33,33</b>	12	<b>41,67</b>	7	<b>0,00</b>	8	<b>0,00</b>	18	<b>11,11</b>
<b>Total</b>	103	<b>24,27</b>	81	<b>7,41</b>	63	<b>4,76</b>	65	<b>0,00</b>	93	<b>15,05</b>

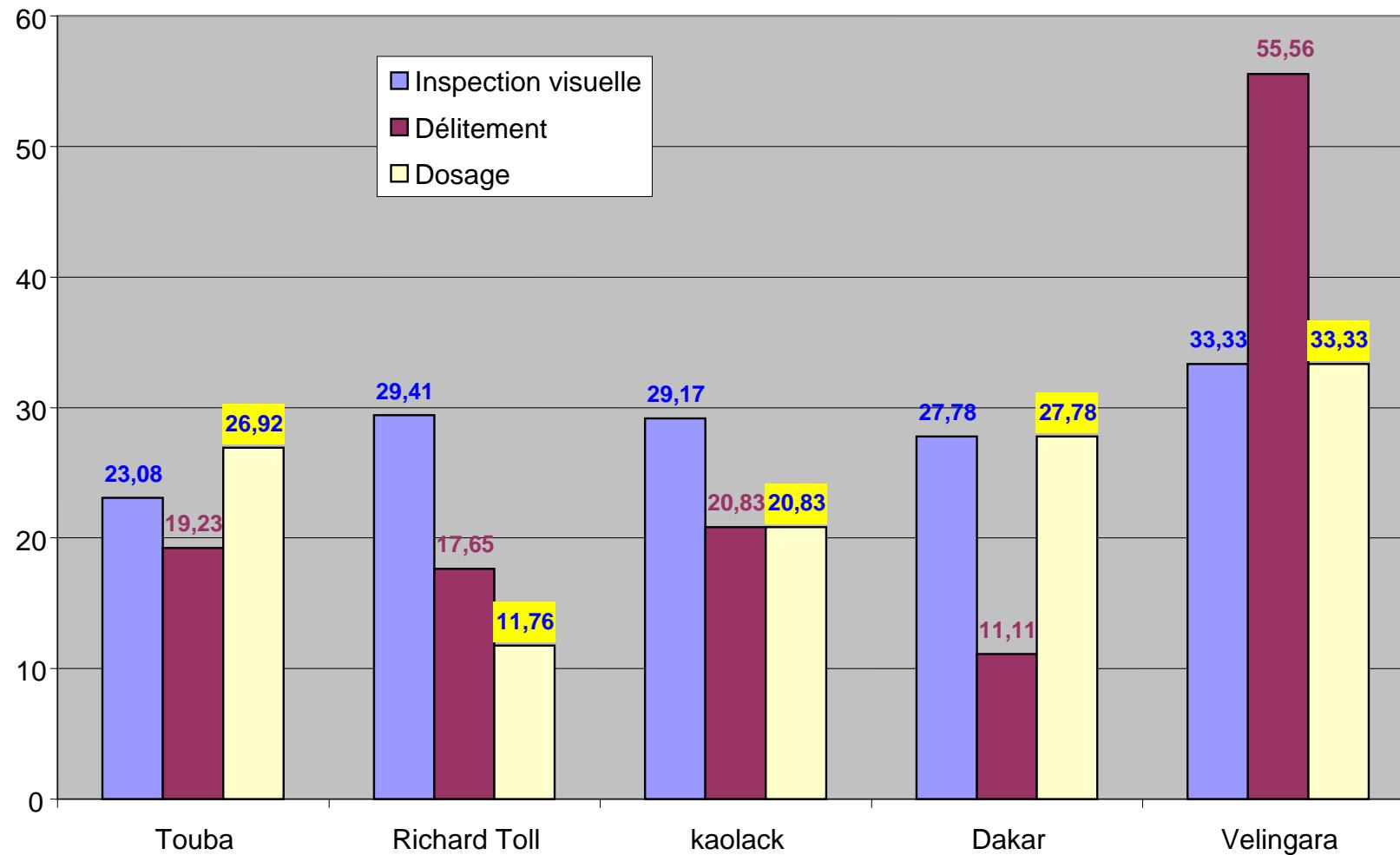


Figure 5 : Pourcentage d'échantillons de chloroquine non-conformes selon les trois tests et en fonction du site

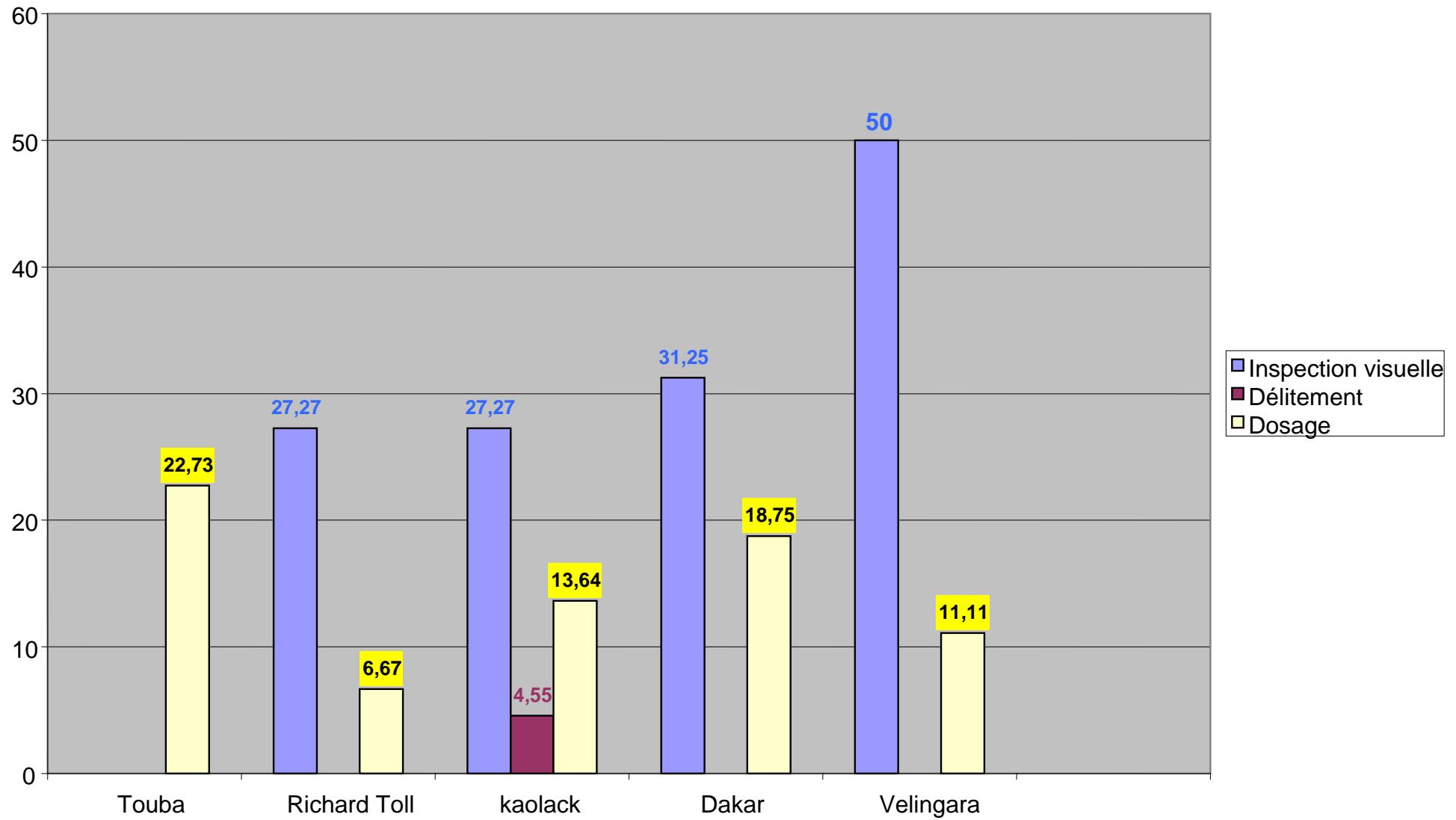


Figure 6 : Pourcentage d'échantillons de sulfadoxine-pyriméthamine non-conformes selon les trois tests et en fonction du site

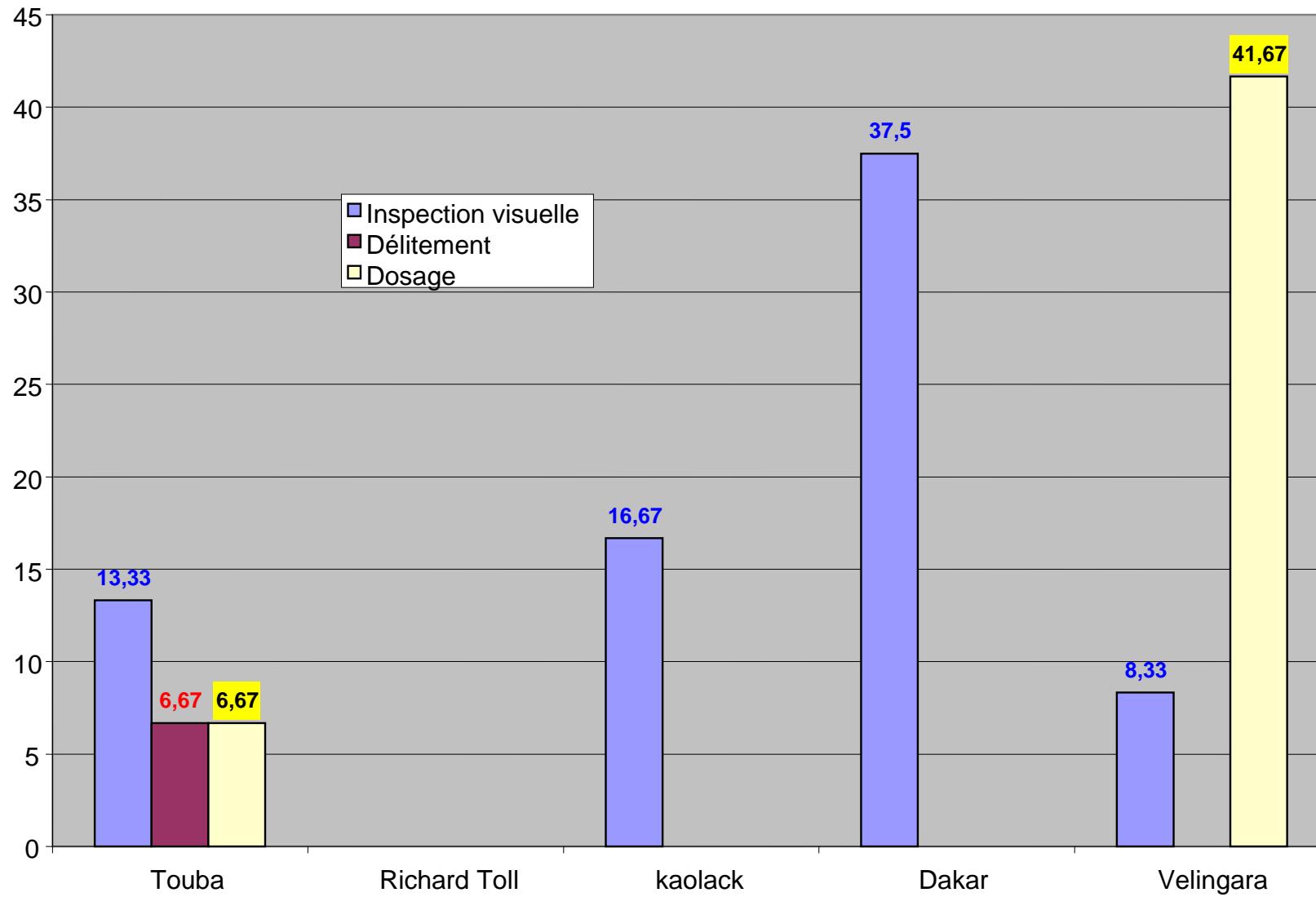
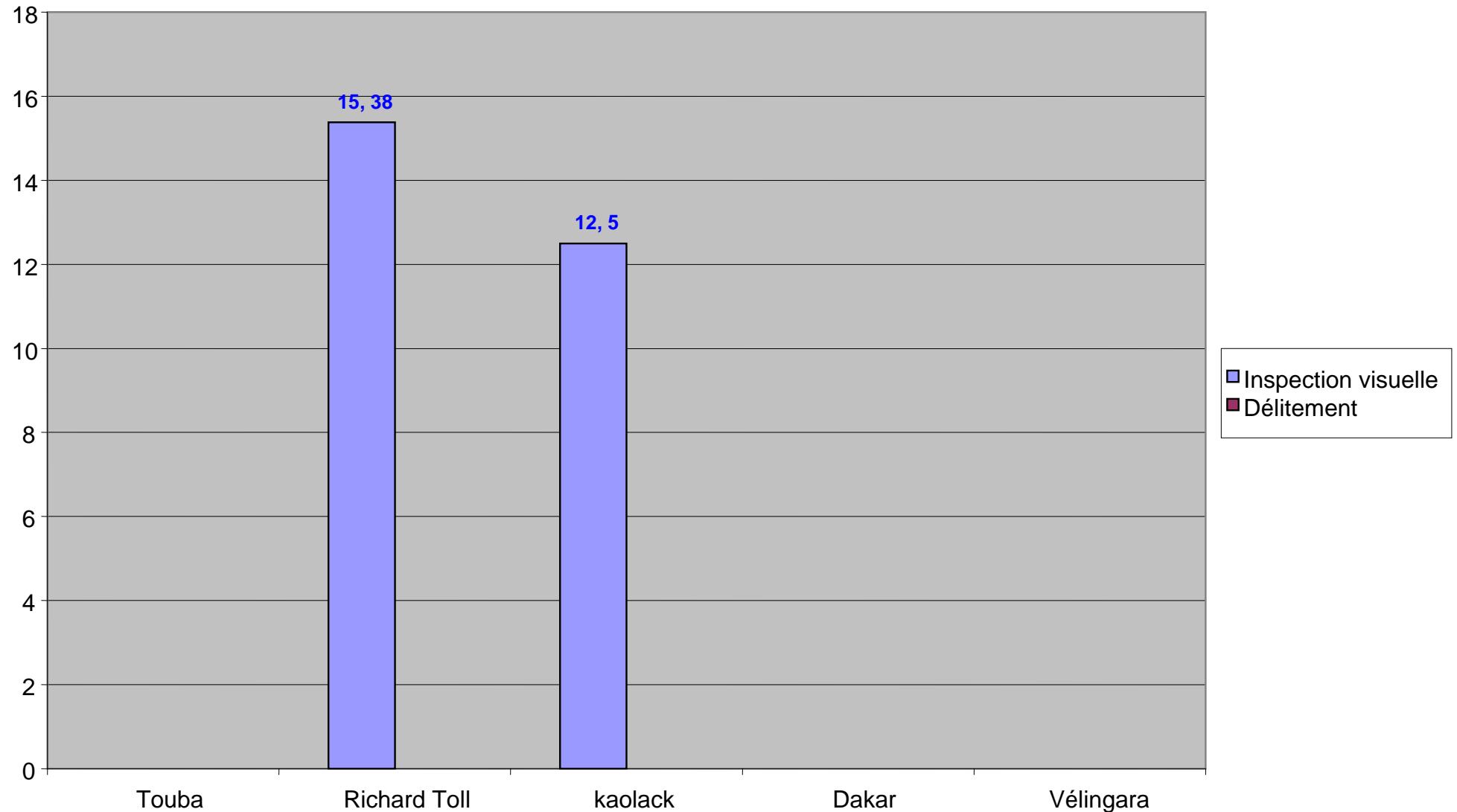
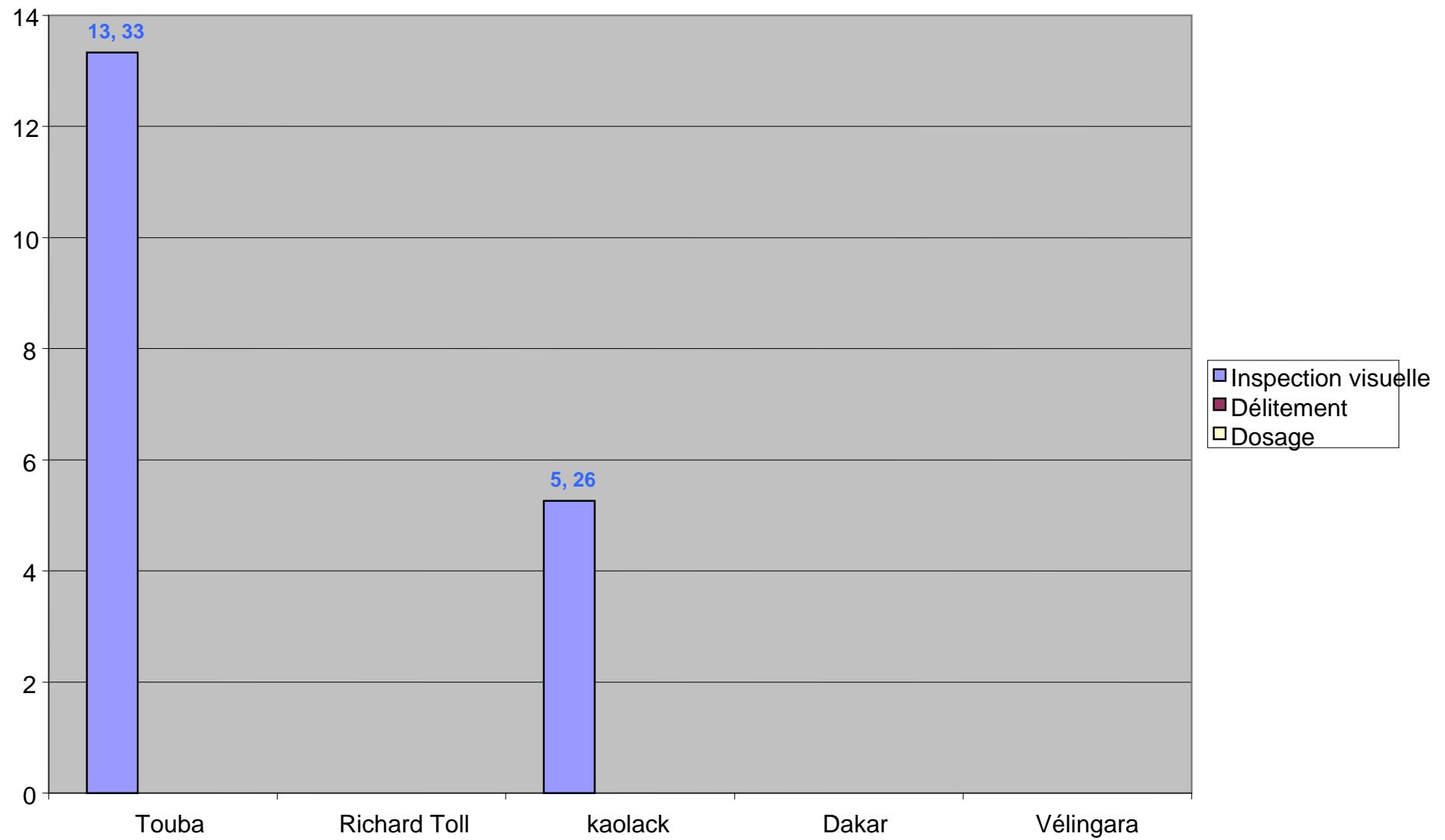


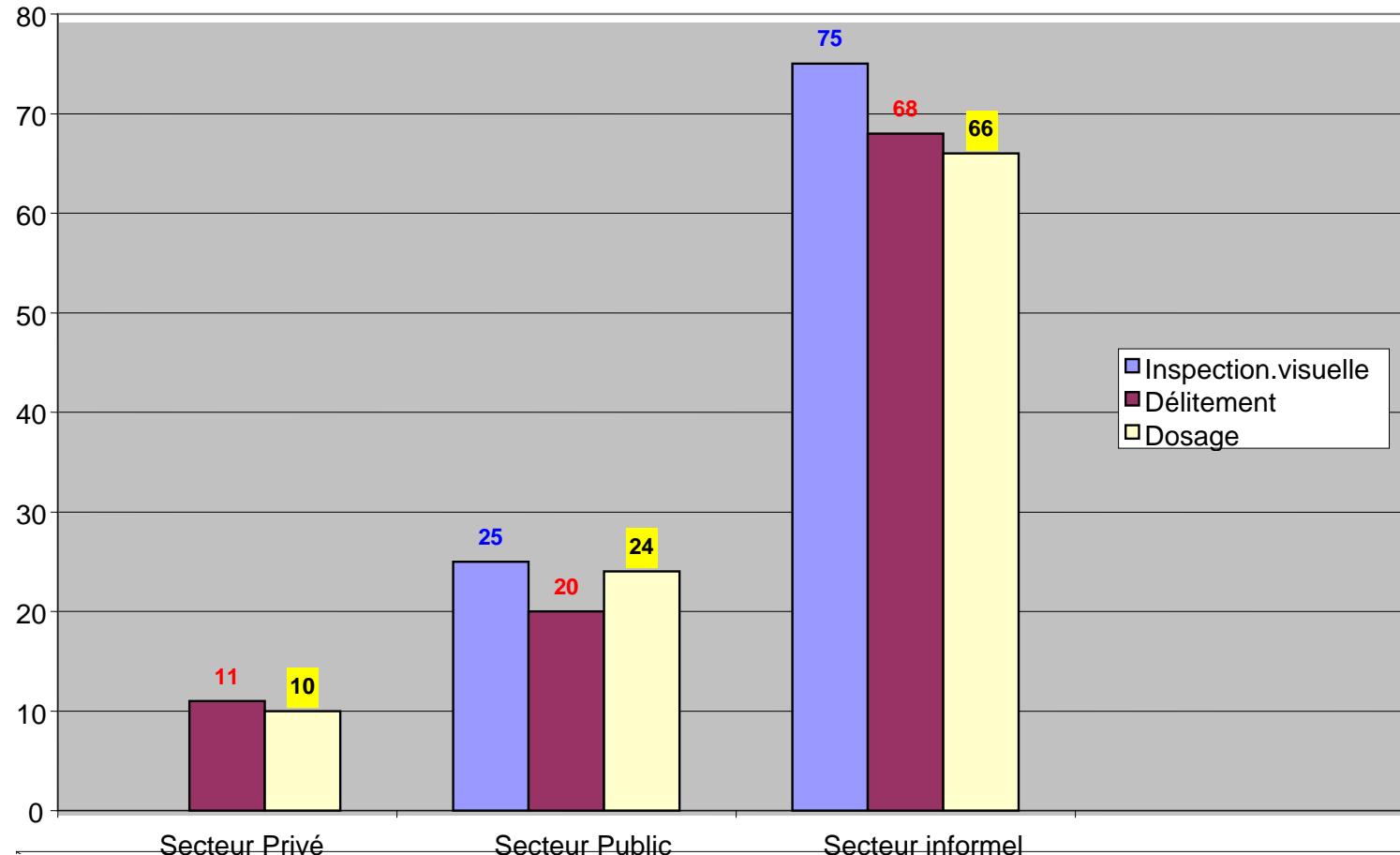
Figure 7 : Pourcentage d' échantillons d'Amodiaquine non-conformes selon les trois tests et en fonction du site

**Figure 8 : P**

ourcentage d' échantillons d'Artésunate non-conformes selon les trois tests et en fonction du site



**Figure 9 : Pourcentage d' échantillons de Quinine non-conformes selon les trois tests et en fonction du site**



**Figure 10 : Répartition des échantillons non-conformes selon le secteur de collecte**



**DISCUSSION ET  
COMMENTAIRE**

## DISCUSSION

La qualité , l'innocuité et la stabilité des médicaments dépendent d'une longue chaîne de conditions qui englobe la recherche et le développement, la production, la gestion des stocks, le contrôle de la qualité, l'information des professionnels de santé et des populations, la prescription, l'accessibilité géographique et financière, la délivrance et l'observance. A chaque niveau interviennent des acteurs dont les intérêts peuvent être divergents. Par conséquent, les populations sont souvent les premières victimes des maillons faibles de cette longue chaîne (14).

Dans cette étude nous nous sommes intéressés au contrôle de qualité des médicaments qui constitue un maillon essentiel de cette longue chaîne.

Compte tenu du rôle incontournable de l'arsenal thérapeutique antipaludique dans la lutte contre le paludisme et de la nécessité absolue de stopper ou à défaut ralentir la propagation de la résistance parasitaire d'une part, et de limiter d'autre part les effets délétères liés à l'usage de produits de mauvaise qualité, le contrôle régulier de la qualité de ces produits devient une nécessité (28).

Afin de garantir aux populations un accès à des médicaments sûrs et efficaces des tests de bases (minilab) ont été réalisés sur un grand nombre d'échantillons et ont permis de relever les non-conformités liées à l'inspection physique et visuelle, au délitement et au dosage en principe actif

Au cours de la période de l'étude, au total 405 échantillons ont été analysés avec une répartition par secteur et par site comme indiqué au tableau I. Le taux relativement bas d'échantillons prélevés à Velingara 15,55 % est dû à la difficulté de trouver des molécules de lots différents. La même tendance a été notée pour les molécules de quinine (16,05 %) et d'artémisine (15,56 %) qui sont surtout retrouvées dans le secteur privé(figure 2).

Sur les 405 échantillons analysés 113 sont non-conformes soit 27,9 % pour l'ensemble des tests effectués. La chloroquine et l'association sulfadoxine-pyriméthamine sont les plus touchés avec respectivement 57,69 % et 34,07 % (figure 3).

En ce qui concerne l'inspection physique et visuelle, les non conformités portent surtout sur le non respect des bonnes pratiques de fabrication. Des défauts liés à l'emballage ( primaire et secondaire) et à l'étiquetage (absence d'adresse du fabricant et/ou de composition, imitation de marque...) ont été souvent mis en cause. La qualité de l'emballage peut permettre de déceler facilement les médicaments authentiques de ceux falsifiés.

Les résultats de l'inspection visuelle (tableau II) montrent que la chloroquine et la SP sont les molécules les plus sujettes à une contrefaçon, avec des taux respectifs de non-conformité de

28,16 % et 27,96 %. Cela est confirmé par les résultats du dosage qui a donné respectivement pour les deux molécules 24,7 % et 15,05 %.

Ces résultats posent le problème de biodisponibilité de ces médicaments et donc de leur efficacité dans le traitement du paludisme.

Ces résultats sont similaires à ceux de Touré (28) et Sow (2) qui confirment la nécessité de poursuivre le suivi de la qualité de ces produits pour une meilleure prise en charge du paludisme.

L'évaluation du taux de non-conformité en fonction du site considéré montre que le site de Vélingara est en tête avec respectivement 25,4 % pour l'inspection visuelle ; 20,63 % pour le dosage ; 15,08 % pour le délitement, suivi des sites de Touba et Dakar. L'explication réside dans la prolifération anarchique de pseudo officine avec notamment le marché « *ocas* » à Touba, le marché « *diaobé* » à Vélingara, et « *keur séigne bi* » à Dakar. Les échanges intenses entre les populations locales et leurs voisins guinéens et gambiens constituent par la même occasion une importante source d'approvisionnement en médicament de mauvaise qualité et de contre façon.

Par ailleurs, la majeure partie des échantillons non conformes proviennent du secteur informel (figure 10). Cela démontre que ce marché illicite dynamique et prospère est un véritable fléau. En terme de santé publique les conséquences n'ont jamais été étudiées mais il est probable qu'elles soient importantes : risque iatrogène par la qualité douteuse des produits et incompétence des vendeurs, extensions des résistances aux substances actives, conséquence de la non pertinence des prescription et de l'absence d'information aux patients.

Il devient urgent de mettre en œuvre des stratégies de lutte efficace contre ce marché illicite de médicaments dont la prolifération hypothèque sérieusement l'atteinte des objectifs de la lutte contre le paludisme.

La répartition des taux de non-conformité par rapport aux pays d'origine montre que l'Asie est plus concernée avec 24 % pour la chloroquine, 33 % pour la SP (figure 4). Il faut une surveillance particulière pour ces antipaludiques provenant d'Asie car une récente enquête de l'OMS établit qu'en Asie 45 % des antipaludiques à base d'artémisine étaient contrefaits et ne contenaient pas de substances actives (30). Notre étude a permis de déceler des taux faibles de non conformité aux échantillons d'artémisine (péremption dépassée), néanmoins, donc une surveillance particulière est de mise pour ces produits d'autant plus qu'ils constituent aujourd'hui dans notre pays la base du traitement du paludisme simple non compliqué au niveau communautaire.

Les non conformités observées pour la chloroquine expliquent en partie la chimiorésistance. Cette chloroquine-résistance atteint plus de 50 % dans certaines régions du pays et a certainement contribué à la recrudescence de la mortalité palustre surtout chez les enfants de moins de 5 ans. Pour la SP, des taux de l'ordre 3 à 7 % d'échec thérapeutique notés actuellement et l'apparition dès son introduction de phénomène de résistance font craindre le pire.

Aujourd'hui il existe un consensus en faveur d'association à base d'artémisine dont les dérivés (arthémeter, artésunate) ont été inscrits sur la liste 3 des médicaments essentiels de l'OMS. Cette dernière a publié le 25/04/02 un communiqué de presse pour engager les pays à adopter de nouveaux schémas thérapeutiques : les associations thérapeutiques à base d'artémisine (ACT) et recommande que les pays entament cette transition dès que les niveaux de résistance dépassent les 15 %.

La combinaison de deux antipaludiques part du principe selon lequel la probabilité d'apparition simultanée d'une résistance à deux agents chimiothérapeutiques dont les mécanismes d'action sont différents est extrêmement faible. L'artémisine ou ses dérivés entraînent une disparition de la fièvre et de la parasitémie plus rapidement que tout autre antipaludique (chez 90% des malades la parasitémie disparaît au bout de 48h) et ne provoquent que peu d'effets secondaires. Cependant les dérivés d'artémésine ne doivent jamais être pris en monothérapie mais toujours en association avec un autre médicament afin de préserver ce nouvel arsenal thérapeutique de l'apparition de résistance consécutive au contact entre les souches parasites et les dérivés de l'artémisine en monothérapie.

# *CONCLUSION*

De par sa prévalence, ses multiples conséquences sur le tissu social et économique (baisse de la productivité), le paludisme demeure encore un véritable problème de santé publique au Sénégal. Il est responsable de nombreux décès chaque année surtout chez les enfants et les femmes.

La disponibilité des antipaludiques a sans doute progressé de façon sensible mais parallèlement, la qualité, la stabilité et l'innocuité de ses médicaments sont devenues des sujets préoccupants.

C'est dans ce contexte qu'une évaluation de la qualité des médicaments utilisés dans la lutte contre le paludisme au Sénégal a été initiée par PNLP en collaboration avec l'USP/DQI. Cette étude qui a couvert une période de 15 mois, avait pour but d'assurer le suivi de la qualité des médicaments antipaludiques au niveau de 5 sites sentinelles de surveillance épidémiologique du paludisme (Guédiawaye, Richard Toll, Touba, Dakar, Vélingara) dans l'optique de mettre en place des stratégies appropriées pour solutionner le problème de la qualité.

Cette évaluation a consisté à soumettre des échantillons d'antipaludiques, regroupant cinq molécules : chloroquine, amodiaquine, artémisine, quinine et sulfadoxine-pyrimethamine, prélevés au niveau des différents secteurs : public, privé et informel, à un ensemble de tests basiques incluant l'inspection physique et visuelle, le délitement *in vitro* et la chromatographie sur couche mince.

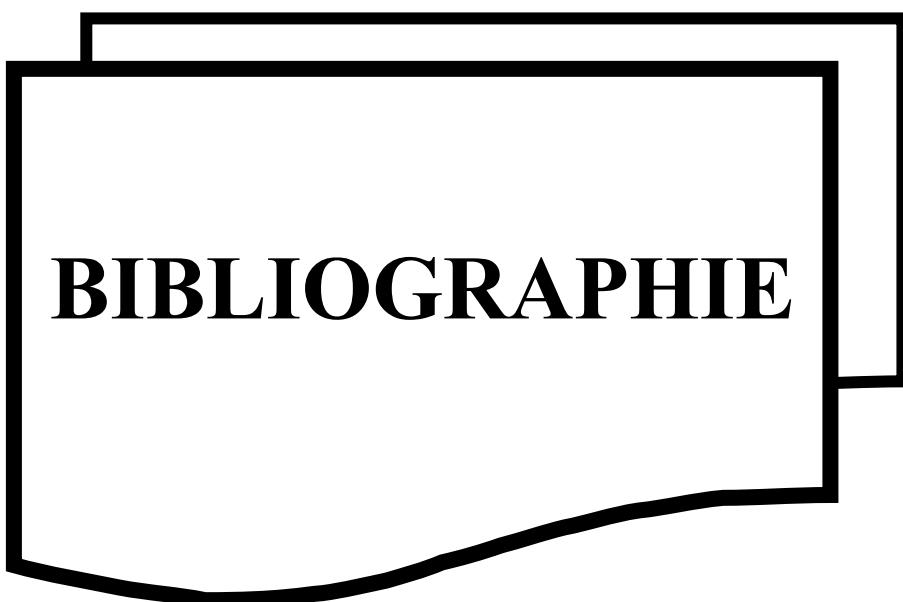
La chloroquine est la plus touchée par les non conformités 57,69 %, suivie de la SP 34,07 %, puis de l'amodiaquine 20,73 %. L'artémisine et la quinine ont des taux de non conformités plus faibles.

Plus de 80 % des échantillons non-conformes proviennent du secteur informel 63,71 %, et du secteur public 20,63 %. Le secteur privé 15,04 % apparaît comme un secteur sécurisé en terme de qualité des médicaments distribués.

L'étude a également permis de montrer une forte prévalence de l'origine asiatique des médicaments non-conformes.

Compte tenu de ces résultats et pour une protection efficace des populations, des mesures impératives doivent être prises en faveur d'une meilleure gestion de la qualité des médicaments antipaludiques par une approche intégrée basée sur les principes de l'assurance qualité : la réglementation, l'inspection, le contrôle technique et la pharmacovigilance. En outre il faudra élaborer un processus de sélection des lots à contrôler en priorité pour garantir la meilleure qualité possible tout en respectant les contraintes techniques et économiques. Il faudra également renforcer les actions de lutte contre la vente illicite des médicaments par

l'information, la sensibilisation et l'éducation des populations sur les dangers liés aux médicaments de la rue. De plus le PNLP doit mener des campagnes de sensibilisation pour les prestataires de service de santé et les patients sur les problèmes de qualité des médicaments ; notamment orienter ces derniers sur les mesures à prendre devant un médicament de qualité douteuse détecter au niveau opérationnel. Car l'utilisation de médicaments contrefaits ou sous dosés contribue à l'apparition de souches résistantes de Plasmodium source d'échec thérapeutique.



## BIBIOGRAPHIE

### **1-Baudon, Martet G, Pascal B et Coll.**

Efficacy of daily antimalarial chemoprophylaxis in tropical Africa using either doxycycline or chloroquine proguanil; study conducted in 1996 in the French Army. Trans R Soc Trop Med Hyg 1999; 93: 1-2.

### **2-Bineta Sow.**

Contrôle et surveillance de la qualité des antipaludiques utilisés au Sénégal  
Thès.Pharm.Univ.Dakar, 2005, numéro 32

### **3- BRYSKIER A., LABROM T.**

Paludisme et médicament  
Ed.Arnette, Paris, 1998, p.267.

### **4- DICTIONNAIRE DE MEDECINE**

Flammarion, Médecine science (Paris),  
6 éme édition 1998, p. 659.

### **5-DICTIONNAIRE LE VIDAL**

78<sup>ème</sup> édition, Paris, 2002.

### **6-Diop BM, Faye Ndao MA, Sow P ; Feller Dansokho E, SENEI Ndour CT, Coll-Seck .**

Le paludisme à Dakar : aspects épidémiologique clinique et parasitologique.  
Dakar Med 1991 ; 36 : 163 – 9.

### **7- DIOUF A.**

Toxicité cardiaque de la chloroquine : étude expérimentale et évaluation de l'action antidotique de différents médicaments.

Thèse es science pharmaceutiques Paris-Sud, 1987, numéro 51.

### **8-Docteur Cheikh Tidiane , Ibrahima Mar Diop .**

Le paludisme

LP numéro 3 p.26 à 29.

**9- DOROSZ PH.**

Guide pratique des médicaments.

Ed. Maloine (Paris), 20 éme édition, 2000, 1082-1092.

**10- Fall I.S.**

Etude épidémiologie du paludisme dans les villages de Guaion et Woriro Madiou situés en zone d'irrigation du fleuve Sénégal.

Mem. d'épidémiologie. Institut de santé et développement, Dakar 1997, 40 p.

**11- FITCH C.D.**

Antimalarial schizonticide: ferriprotoporphyrin IX, interaction hypothesis.

Parasitology today – 1986, 2, 330-331.

**12- HIRT Z.**

Les méthodes analytiques dans la recherche sur le métabolisme des médicaments.

Monographie de pharmacie publi. sous la direction de M. .M. JANOT.

Paris, Masson, 1968, 207 pages.

**13- LY M.**

Les antipaludiques de synthèse : toxicité et control e de qualité.

Thés. Pharm. Univ. de Dakar, 1985, numéro 96.

**14-MARQUET ISABELLE.**

Management des services et actions en santé publique.

Mémoire de DESS de santé publique, 2003

**15-Ministère de la Santé :**

Plan stratégique pour faire reculer le paludisme au Sénégal 2001-2005.

**16-Ministère de la santé, de l'hygiène et de la prévention ; PNLP**

Atelier national de consensus sur la politique de traitement antipaludique au Sénégal.  
République du Sénégal. Dakar, Juin 2003, 71p.

**17-NWAKA S.**

Prospective antimalarial drug discovery and development.

Medicines for Malaria Venture (MMV).

TDR scientific group on malaria Geneva mars 2003.

**18-OMS.**

RBM(Roll Bak Malaria) : Cadre pour la surveillance des progrès et l'évaluation des résultats et de l'impact.

OMS, Genève 2000. WHO/CDS/RBM/2000.25

**19-PENE P., RATOMPOSON G.**

Quinine et paludisme.

Med. Afr. Noire., 1986, 33, 2, 141-145.

**20- PHARMACOPEE EUROPENNE.**

3 éme édition, Strasbourg, 1999

**21-PHARMACOPEE INTERNATIONALE**

3 éme édition, 2003, OMS-GENEVE

**22- REMENANT J.M.**

Contribution à l'étude toxicologique du métabolisme et de l'élimination de l'amodiaquine.

1966, Lyon, numéro 29.

**23- SCHLESINGER P. H., KROGSTAD D. J., HERWALDTB L.**

Antimalarial Agents : mechanism of action.

Antimicrob. Agent. Chemother., 1988, 32, 793-798.

**24- SIMON F.**

La quinine

Trop. Med., 1998, 58, 1, 25-26.

**25- SMINE A., DIOUF K., BLUM N. L.**

Qualité des médicaments antipaludiques au Sénégal.

USP-DQI, 2002.

**26- THE PHARMACEUTICAL CODEX INCORPORATING:**

The British pharmaceutical Codex Eleventh Edition.

London- the pharmaceutical press, 1979.

**27- THE VENIN M.**

Problèmes toxicologiques posés par la qualité des matières premières

S.T.P. Pharma Prat., 4, 1988, 341-345.

**28-TOURE EL.I**

Contrôle de la qualité des médicaments antipaludiques utilisés au Sénégal.

Thès.Pharm.Univ.Dakar, 2003, numéro 35.

**29-Vercruysse, J. Jaucloes M.**

Etude Entomologique page de la transmission du paludisme humain dans la zone urbaine de Pikine (Sénégal).

Cah. Orstom, Medecine Parasitologique 1981 ; 19 : 165 : 178.

**30-WORLD HEALTH ORGANIZATION.**

Africa Malaria report 2003.

<http://www.who.int/amd2003/amr2003.h>

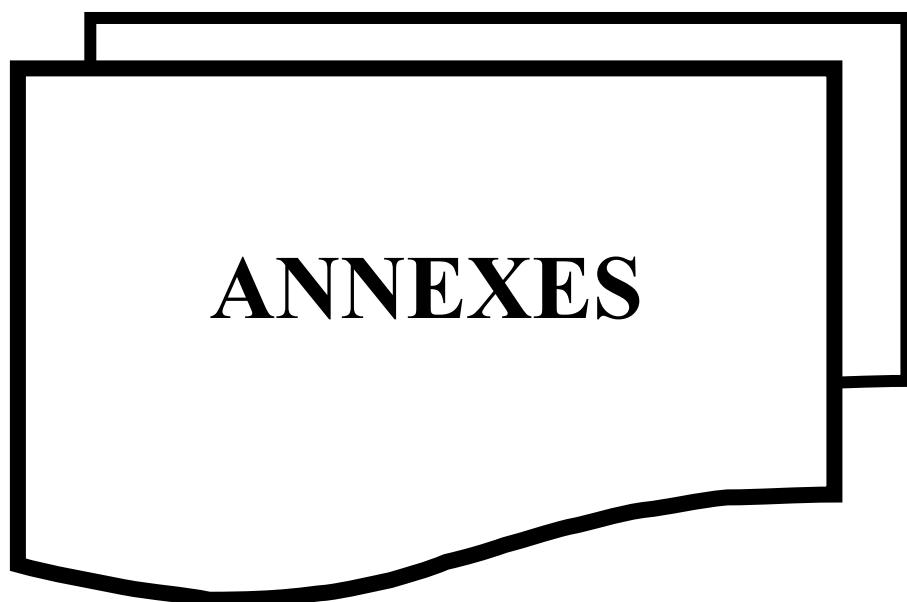
**31-WORLD HEALTH ORGANIZATION (2000).**

The African summit on Roll Back Malaria. Abuja, Nigeria, 25 Avril 2000.

WHO/CDS/RBM/2000.17.

**32-www.impact malaria.**

Mise à jour 26/01/06.



**Sample Collection Form\*****Serial Number:** \_\_\_\_\_ /Province \_\_\_\_\_Name of location/place where sample was taken  
.....  
.....  
.....Street address (with telephone and fax number, if applicable):  
.....  
.....

Date of sampling: .....

Names of persons taking samples or that of the "Sampling Team" Leader

1.....  
2.....

Trade or Brand name of the sample.....

Generic or INN name with dosage strength.....

Dosage form (tablet, capsule, etc..) .....

Batch/Lot number:.....

Expiry date:..... Manufacturing date:.....

Registration or License number (if applicable):.....

Name and address of the Manufacturer:.....  
.....  
.....

Number of sample unit taken (tablet or capsule: 50 units; injection 10 units): .....

Brief physical/visual description of sample:  
.....  
.....  
.....  
.....Signature of person(s) taking samples, or that  
of the Team LeaderSignature of Representative of the  
Establishment where sample(s) was taken  
(Optional)1.....  
2.....**Sentinel Site Drug Quality Testing Report**

<b>SAMPLE INFORMATION</b>	
Sample Number or Code (use the same number appeared in the Sample Collection Form, that is Serial Number: _____ /Province _____ )	
Drug Name (trade or brand name)	
Generic or scientific name	
Dosage form and strength	

\* This Sampling Collection Form should always be kept with the sample collected. Proper sampling procedure must be followed.

Lot or Batch number		
Expiry date		
Manufacturer name/address		
Location of sample collection		
Name of collector/date/sign		
<b>PHYSICAL/VISUAL INSPECTION TEST</b>		
<b>Labelling (requirements)</b>		
Brand Name of the Drug Sample (if applicable)		
Scientific or generic name of active ingredient(s)		
Dosage form and strength		
Name of reference standard used (as claimed on label e.g. BP, USP, IP, EP)		
Manufacturer's Batch or Lot Number		
Name of manufacturer and address		
Expiry date or manufacturing date		
Storage conditions		
<b>Packaging</b>		
Material (blister pack/card, bottle, others specify)		
Unit dose per blister card or container stated		
Any print on the backing foil		
<b>Description of dosage form</b>		
Shape (circular, oval, flat sides, other)		
Uniformity of shape		
Uniformity of color		
No physical damage (cracks, breaks, erosion, abrasion, sticky)		
Other observations (no foreign contaminant, dirty marks, proper seal - for capsule)		
<b>DISINTEGRATION TEST</b>		
Time of complete disintegration expected (30 minutes for uncoated tablet)	Time of complete Disintegration observed	Did the drug pass disintegration test?
<b>RESULT OF TLC TEST</b>		
Rf Standard: -----	Did the drug and the standard Spots have the same intensity? -----	Observations: ----- -----
Rf Sample:- -----	Was there any contaminant spot in the drug TLC? -----	Did The sample pass quality by using the TLC Test?  <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>GENERAL COMMENTS</b>		

<hr/> <hr/> <hr/> <hr/>	
<b>REPORT PREPARED BY:</b> Date: ..... Name:..... Signature: .....	<b>REPORT REVIEWED BY:</b> Date : ..... Name: ..... Signature :.....
<b>ACTION TO BE TAKEN BY THE PROVINCIAL SENTINEL SITE</b>	
Report the result to malaria program Date of report ..... Signature.....	Send the sample together with Drug Quality Report Form to malaria program who will then forward to NLDQC for extended lab testing*  Date..... Signature.....
Reasons given for the chosen action:  ----- ----- -----	

Note: \* In case that the sample required further testing by the NLDQC for verification, the provincial sentinel site (testing team) should send the sample (at least 20 units of sample + all retention sample) together with a copy of the Sampling Receipt Form and the Sentinel Site Drug Quality Testing Report.

#### Annex 4: National Laboratory for Drug Quality Control Drug Quality Testing Report

Report no. \_\_\_\_\_/[name of the lab]

<b>SAMPLE INFORMATION</b>	
Sample Number or Code (use the same number appeared in the Sample Collection Form, that is Serial Number: _____/Province _____)	
Drug Name (trade or brand name)	
Generic or scientific name	
Dosage form and strength	
Lot or Batch number	
Expiry date	
Manufacturer name/address	
Location of sample collection	
Name of collector/date/sign	

<b>PHYSICAL/VISUAL INSPECTION TEST</b>		
<b>Labeling (requirements)</b>		
Brand Name of the Drug Sample (if applicable)		
Scientific or generic name of active ingredient(s)		
Dosage form and strength		
Name of reference standard used (as claimed on label e.g. BP, USP, IP, EP)		
Manufacturer's Batch or Lot Number		
Name of manufacturer and address		
Expiry date or manufacturing date		
Storage conditions		
<b>Packaging</b>		
Material (blister pack/card, bottle, others specify)		
Unit dose per blister card or container stated		
Any print on the backing foil (if packed in blister pack or card)		
<b>Description of dosage form</b>		
Shape (circular, oval, flat sides, other)		
Uniformity of shape		
Uniformity of color		
No physical damage (cracks, breaks, erosion, abrasion, sticky)		
Other observations (no foreign contaminant, dirty marks, proper seal - for capsule)		
<b>DISINTEGRATION TEST (IF TESTED)</b>		
Time of complete Disintegration expected	Time of complete Disintegration observed	Did the drug pass Disintegration test?
30 min	-----	-----
<b>RESULT OF TLC TEST (IF TESTED)</b> –refer to general rule for result interpretation in Appendix		
Rf Standard: -----  Rf Sample: -----	Did the drug and the standard Spots have the same intensity?  Was there any contaminant spot in the drug TLC?  -----	Observations: -----  -----  Did The sample pass quality by using the TLC Test?  <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>OTHER TEST USED FOR VERIFICATION OF IDENTIFICATION AND CONTENT OF ACTIVE INGREDIENT (API)</b>		
Specify the test method(s) and reference to a pharmacopeial monograph e.g. IP 3 <sup>rd</sup> ed., USP26		

Identification	Name of API(s)	Results	
	1.	<input type="checkbox"/> Present <input type="checkbox"/> Not present	
	2.	<input type="checkbox"/> Present <input type="checkbox"/> Not present	
Assay for content	Name of API(s)	Acceptance intervals	Results
	1.		
	2.		
<b>GENERAL COMMENTS</b>			
<hr/> <hr/> <hr/>			
<u>REPORT PREPARED BY:</u> Date: ..... Name: ..... Signature: .....	<u>REPORT REVIEWED BY:</u> Date : ..... Name: ..... Signature :.....		

<b>ACTION TO BE TAKEN BY THE NLDQC</b>		
1. Report to responsible authorities	Report in writing to e.g. MOH Drug Regulatory Authority..... ..... Date and sign.....	
2. Send samples to the Reference Lab for confirmatory testing.	Send to	<input type="checkbox"/> Bureau of Drug and Narcotics Lab in Thailand <input type="checkbox"/> National Institute for Drug Quality Control in Viet Nam <input type="checkbox"/> USP Lab
	Date:	.....
	Signature:	.....

## Appendix: General Rules for Interpreting TLC Results

This simple guideline uses the percent **R<sub>f</sub> error**, defined below, to determine the fate of a sample based on simple TLC.

$$\mathbf{R_f \ Sample \ Error = \{|R_f \ (standard) - R_f \ (sample)| / R_f \ (standard)\} \times 100\%}$$

**Example**

From multiple TLC experiments, the following R<sub>f</sub> values were obtained:

$$R_f \ (standard) = 0.55$$

$$R_f \ (sample) = 0.53$$

$$\text{Then, } R_f \text{ Sample Error} = \{(0.55 - 0.53)/0.55\} \times 100\% = 3.6 \%$$

### **Interpretation of TLC Results**

Based on the typical R<sub>f</sub> values, broadness of TLC spots and simple error analysis<sup>1</sup>, some broad rules can be applied to interpret TLC results. It is important to note that these rules should only be considered semi-quantitative and not absolute.

1. When R<sub>f</sub> Sample Error is **5% or less**, the sample can be considered “Pass”
2. When R<sub>f</sub> Sample Error is **10% or more**, the sample can be considered “Fail”
3. When R<sub>f</sub> Sample Error is **between 5% and 10%**, the sample can be considered “Doubtful”

#### **Note:**

1. If the TLC chamber and plates were not well saturated, or if the saturation has been disturbed the spots may not be horizontal and this could give high R<sub>f</sub> sample error.
2. Always make TLC in duplicate and compare the R<sub>f</sub> of both runs.
3. When R<sub>f</sub> sample error is more than 5%, always make another duplicate run under optimal conditions to double check the doubt.

**Nom du candidat :** DIOH Henriette Daba

**Etablissement :** Université Cheikh Anta Diop de Dakar

**Titre :** Diplôme d'Etudes Approfondies de chimie et biochimie des produits naturels

**Sujet :** Suivi de la qualité des antipaludiques majeurs utilisés au Sénégal

**Date et lieu de soutenance:** 31 Mai 2006, Faculté des sciences et techniques, UCAD

**Jury d'examen :**

**Président :** Abdoulaye SAMB, Professeur UCAD

**Membres :** Pape Amadou DIOP, Professeur,UCAD

Yérém Mbagnick DIOP, Maître de Conférences Agrégé

## **RESUME**

L'étude qui a été initiée par PNLP en collaboration avec l'USP/DQI et l'Université de Dakar, porte sur l'évaluation de la qualité des médicaments utilisés dans la lutte contre le paludisme au Sénégal. Elle a couvert une période de 15 mois et avait pour but d'assurer le suivi de la qualité des médicaments antipaludiques au niveau de 5 sites sentinelles de surveillance épidémiologique du paludisme (Guédiawaye, Richard Toll, Touba, Dakar, Vélingara) dans l'optique de mettre en place des stratégies appropriées pour solutionner le problème de la qualité des médicaments.

Cette évaluation a consisté à soumettre des échantillons d'antipaludiques, regroupant cinq molécules : chloroquine, amodiaquine, artémisine, quinine et sulfadoxine-pyriméthamine, prélevés au niveau des différents secteurs : public, privé et informel, à un ensemble de tests basiques incluant l'inspection physique et visuelle, le délitement in vitro et la chromatographie sur couche mince.

La chloroquine est la plus touchée avec 57,69 % de non conformité, suivie de la SP 34,07 %, puis de l'amodiaquine 20,73 %. L'artémisine et la quinine ont les plus faibles taux de non conformité.

Plus de 80 % des échantillons non-conformes proviennent du secteur informel (63,71%), et du secteur public (20,63 %). Le secteur privé apparaît comme le secteur le plus sécurisé en terme de qualité des médicaments distribués.

L'étude a également permis de montrer une forte prévalence de l'origine asiatique des médicaments non conformes.

Compte tenu de ces résultats et pour une protection efficace des populations, des mesures impératives doivent être prises, notamment le renforcement du système d'assurance qualité des médicaments.

**Mots clés :** contrôle qualité ; médicaments antipaludiques ; sites sentinelles ; Sénégal