

SOMMAIRE

INTRODUCTION	27
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	29
➤ GENERALITES SUR LES CONTRACEPTIFS ORAUX	
I- DEFINITION.....	31
II- HISTORIQUE.....	31
III- JUSTIFICATIONS ET POLITIQUE DE PLANIFICATION FAMILIALE AU SENEGAL.....	32
A LES JUSTIFICATIONS	32
B LA POLITIQUE DE PLANIFICATION FAMILIALE	34
IV - RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE DU CYCLE MENSTRUEL ...	35
IV - 1 LE CYCLE UTERIN	36
IV - 2 LE CYCLE OVARIEN	36
IV - 3 LE ROLE DU CERVEAU ET LE SYSTEME DE FEED- BACK.....	37
V - LES DIFFERENTES METHODES DE CONTRACEPTION.....	38
V - 1 LES METHODES MASCULINES	38
V - 2 LES METHODES FEMININES	39
A .LES METHODES NATURELLES.....	39
B. LES DISPOSITIFS INTRA UTERIN.....	40
C. LE DIAPHRAGME.....	40
D. LES SPERMICIDES	40
E. LA CONTRACEPTION POST COITALE	41
F. LES EONGES CONTRACEPTIVES.....	41
G. LES IMPLANTS SOUS CUTANES	41
H. LES CONTRACEPTIFS ORAUX.....	41
VI - MECANISME D'ACTION DES CONTRACEPTIFS ORAUX....	42
VII- ETUDE CHIMIQUE DES CONTRACEPTIFS ORAUX.....	43
VII -1 COMPOSITION.....	43

VII -2 STRUCTURE	44
VIII LES DIFFERENTES FORMES DE CONTRACEPTION ORALE	45
VIII-1 LA CONTRACEPTION ORALE COMBINEE	45
VIII-2 LA CONTRACEPTION ORALE SEQUENTIELLE	45
VIII-3 LA CONTRACEPTION ORALE PROGESTATIVE	45
IX LES AVANTAGES ET LES INCONVENIENTS DES CONTRACEPTIFS ORAUX.....	46
IX.1 LES AVANTAGES	46
IX.2 LES INCONVENIENTS	47
X UTILISATION DES CONTRACEPTIFS ORAUX DANS CERTAINS CAS PARTICULIERS	47
X -1 DANS LE CAS DE L'ADOLESCENTE	47
X -2 LA CONTRACEPTION APRES 40 ANS.....	47
X -3 DANS LE CAS DU POST ABORTUM.....	48
X -4 DANS LE CAS DU POST PARTUM.....	48
XI CONTRE INDICATIONS	48
XI - 1 CONTRE INDICATIONS ABSOLUES.....	48
XI - 2 CONTRE INDICATIONS RELATIVES	49
XII PRECAUTIONS D'EMPLOI ET SURVEILLANCE	49
XIII LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	52
➤ LES METHODES DE CONTROLE DE QUALITE	
1 NOTION DE QUALITE.....	53
1.1 LA SECURITE	53
1.2 L'ACTIVITE	53
1.3 L'ACCEPTABILITE	53
2 LES ETAPES DU CONTROLE DE QUALITE	55
2.1 CONTROLE DES MATIERES PREMIERES.....	55
2.2 CONTROLE EN COURS DE FABRICATION	55
2.3 CONTROLE DU MEDICAMENT FINI.....	55
2.4 ETUDE DE LA STABILITE.....	56
3 LA DEGRADATION ET LA CONSERVATION	56

3.1 LA DEGRADATION	56
3.1.1 LES FACTEURS PHYSIQUES	56
3.1.2 LES FACTEURS CHIMIQUES	57
3.1.3 LES AGENTS BIOLOGIQUES	57
3.2 LA CONSERVATION	58
3.2.1 LES OBJECTIFS RECHERCHES ET LES TECHNIQUES UTILISEES	58
3.2.2 LE MEDICAMENT ET L'EMBALLAGE.....	59
4. LA DATE DE PEREMPTION	60

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL 61

I. LE CADRE DE L'ETUDE	63
II. LES PRELEVEMENTS.....	64
III. LE MATERIEL	66
-III 1 APPAREILS	66
-III 2 LA VERRERIE ET LE PETIT MATERIEL DE LABORATOIRE	66
-III 3 LES SUBSTANCES DE REFERENCE	66
-III 4 LES REACTIFS	67
IV LES METHODES DE CONTROLE DE QUALITE 67	
IV 1 ASPECT	67
IV 2 POIDS MOYEN ET UNIFORMITE DE MASSE 67	
IV 3 DIMENSIONS.....	67
IV 4 TEST DE FRIABILITE.....	67
IV 5 PERTE A LA DESSICCATION.....	68
IV 6 DELITEMENT	68
IV 7 . IDENTIFICATION ET DOSAGE DES PRINCIPES ACTIFS	69
1) NORGESTREL	69
a) IDENTIFICATION	69

b) DOSAGE	69
2) LEVONOGESTREL ET ETHINYLOSTRADIOL 70	
a) IDENTIFICATION	70
b) DOSAGE.....	71
V PRESENTATION DES RESULTATS.....	73
VI DISCUSSION	108
CONCLUSION	112
BIBLIOGRAPHIE.....	116

INTRODUCTION



INTRODUCTION

Le Sénégal, conscient de l'importance de la maîtrise de gestion de sa population, a mis en place une politique nationale de contraception qui permet notamment :

- de protéger la mère et l'enfant par l'espacement des naissances
- de lutter contre les infanticides et abandons d'enfants non désirés par des jeunes filles ou des femmes sans soutien ou mal informées
- de prévenir les MST et surtout la pandémie sidéenne.

C'est pour ces raisons majeures qu'ont été mises en place des structures de planification familiale, avec dispensation de contraceptifs, chargés de jouer un grand rôle dans cette protection maternelle et infantile.

Il faut dire que pour constituer un dossier en vue de l'obtention du VISA il est obligatoire de présenter une étude de conservation, qui doit se faire en temps réel.

Cependant, dans les pays tropicaux, les contraceptifs oraux, constitués par des principes actifs thermolabiles peuvent, s'ils sont mal conservés, s'exposer à un risque d'altération. En effet, les hormones sexuelles se dégradent facilement à la lumière et lorsque les températures sont supérieures à 35°C.

Des études de stabilité effectuées sur ces hormones (33) dans des conditions de vieillissement accéléré (température à 55°C) ont montré qu'ils perdent tous les trois mois 6,59% de leurs principes actifs. Alors que la même évaluation, réalisée à 20°C, permet d'envisager, pendant cinq ans, à l'abri de la lumière, une stabilité satisfaisante.

Bien qu'ayant fait leurs preuves dans leurs pays d'origine, les contraceptifs oraux ont besoin, une fois arrivés au Sénégal, d'être contrôlés en vue de vérifier leur fiabilité par le dosage de leur teneur en principes actifs.

En effet on pourrait craindre que les contraceptifs oraux du Programme National de Planification Familiale (P N P F), livrés en blister sans conditionnement spécial tenant compte des conditions de stockage s'altèrent plus rapidement que les spécialités à base de mêmes principes actifs.

C'est dans ce contexte nous nous sommes investis, pour apporter une contribution à l'étude de la qualité des contraceptifs oraux dans un souci d'assurer la sécurité des utilisatrices au Sénégal. Il s'agit notamment:

- d'évaluer la teneur en principe actif des contraceptifs oraux
- d'apprécier leur conformité par rapport au dossier d'AMM
- de mesurer le risque encouru par les populations féminines utilisatrices de ces contraceptifs oraux.

Notre travail s'articule autour de deux parties :

- la première est consacrée aux généralités sur les contraceptifs oraux et le contrôle de la qualité des médicaments, en général.
- la seconde partie constitue notre travail personnel qui sera suivi d'une discussion et d'une conclusion générale.

PREMIERE PARTIE

- - - - -

**REVUE DE LA
LITTERATURE**



I Définition (28) (21)

Les contraceptifs oraux sont des préparations hormonales dosées, susceptibles de modifier temporairement la physiologie hypophyso-ovarienne, et capables selon des modes d'action différents, d'empêcher la survenue d'une grossesse ou de la rendre très peu probable, de façon efficace et réversible.

Les contraceptifs stéroïdiens utilisés per os comprennent deux types de produits :

- les associations oestroprogestatives
- les progestatifs micro dosés

II Historique (26)

L'idée de l'utilisation d'un contraceptif oral, remonte à plus de deux mille ans dans l'histoire écrite.

Les premiers remèdes utilisés, tels que le mercure, l'arsenic et la strychnine, étaient cependant dépourvus de toute efficacité.

Vers la fin du XVII^e siècle, un anatomiste hollandais, nommé REINIER de GRAFF, observe pour la première fois des follicules ovariens.

Environ 250 ans plus tard, le docteur EMIL KNARIER, gynécologue viennois, découvre le rôle joué par les hormones ovariennes dans l'apparition des caractères sexuels femelles.

A la fin du XIX^e siècle, des chercheurs allemands observent que les follicules ovariens ne se développent pas pendant la grossesse.

En 1921, le physiologiste autrichien LUDWIG HABERLANDT, propose le terme de stérilisation hormonale, et suggère l'utilisation d'extraits ovariens comme contraceptifs oraux. L'idée ne soulève que peu d'intérêt pendant 20 ans.

Entre temps, la structure moléculaire des hormones sexuelles fut déterminée et on accumula nombre de connaissances sur le contrôle endocrinien de la reproduction. Les œstrogènes sont identifiés en 1929, et la progestérone en 1934.

En 1941, MARKER utilise la diosgénine et l'igname mexicain, comme matière première pour la production de stéroïdes sexuelles, prélude à la synthèse de la nor éthisterone par CARL DJERASSI en 1950.

Au même moment, FRANCK B. COLTON met au point le nor éthylnodrel.

Ces deux composés ayant une activité semblable à celle de la progestérone, furent reconnus comme progestatifs.

En 1956, les effets de ces progestatifs sur les animaux sont étudiés par FRANCIS J. SAUNDERS, GREGORY PINCUS et leurs collaborateurs.

JOHN ROCK, un obstétricien, conduit des essais cliniques avec le noréthylnodrel à Porto Rico, et en 1956, ROCK, PINCUS et GARCIA démontrent qu'ils inhibaient l'ovulation.

Des essais cliniques plus vastes furent alors effectués à Porto Rico, avec l'assistance d'EDRIS RICE-WAY. Ces essais portaient sur une combinaison de 10 mg de nor-éthynodrel et 0,15mg de mestranol : c'était le premier contraceptif oral combiné.

En 1959, cette préparation devint le premier contraceptif oral commercialisé.

Depuis 1960, un grand nombre de contraceptifs ont été mis au point, avec une réduction progressive et simultanée des doses d'œstrogènes et de progestatifs.

On estime actuellement à plus de 60 millions, le nombre d'utilisatrices de contraceptifs oraux dans le monde.

III JUSTIFICATIONS ET POLITIQUE DE PLANNING FAMILIAL AU SÉNÉGAL

A) Les justifications (22)

◆ Du point de vue de la santé publique

Notre pays connaît toujours un taux de morbidité et de mortalité élevé chez les groupes les plus vulnérables, c'est à dire la mère et l'enfant, en dépit de la baisse de la mortalité générale, observé entre 1960 et 1986.

En effet :

-14 % des enfants meurent avant d'atteindre l'âge de un an, et en milieu rural où le phénomène est plus accentué, les enfants qui survivent à l'âge de 5 ans représentent une proportion inférieure à 2/3.

-La mortalité maternelle représente 20% des décès chez la femme. Elle est estimée à 530 pour 100 000 naissances vivantes, avec des pics dans deux régions:

la région de Kolda : 1200 décès pour 100 000 naissances vivantes.

la région de Tambacounda : 800 décès pour 100 000 naissances vivantes.

-7 à 10% des couples souffrent d'infécondité temporaire ou définitive, dont les MST sont les causes les plus importantes.

◆ Du point de vue du bien être familial

Le programme national de planification familial (PNPF) se justifie par rapport à un objectif global visant à promouvoir le bien être familial des populations rurales et urbaines.

Le bien être familial signifie un état et une situation matérielle, résultant de la satisfaction des besoins d'une famille.

La planification familiale, en permettant la maîtrise de la fécondation participe à la création des conditions favorables à ce bien être.

De même, l'éducation des enfants, leur entretien correct sur le plan sanitaire, psychologique et économique est largement tributaire de l'équilibre familial.

En définitive, la mise en œuvre du PNPF s'impose comme une mesure protectrice de l'entité familiale tant sur le plan de la sauvegarde de sa sécurité, de sa santé physique, morale et psychologique, que sur le plan de la promotion de son bien être.

En aucune façon elle ne doit favoriser les libertinages sexuels ou la libération des mœurs.

◆ Du point de vue de la politique de population

La prise en compte de l'importance de la maîtrise du taux d'accroissement démographique, l'évaluation que ses effets négatifs exercent sur la croissance économique, la nécessité d'assurer une couverture satisfaisante des besoins fondamentaux de la population, ont conduit le gouvernement du Sénégal à adopter en Avril 1988 une déclaration de politique de population qui met en exergue le contexte culturel, démographique social et économique du Sénégal.

Cette déclaration a abouti à la conclusion que l'Etat doit considérer de façon plus systématique toutes les questions des populations en les intégrant dans une stratégie globale de développement.

C'est dans ce cadre qu'elle a recommandé la mise en place d'un PNPF dont les effets à long terme permettraient de sauvegarder et de consolider les fruits des efforts de redressement économique et social consentis.

◆ Du point de vue organisationnel

La mise en place du PNPF, répond aussi à des préoccupations d'ordre organisationnel. En effet, il existe aujourd'hui une multitude d'organismes motivés pour financer des projets ou appuyer des programmes de planning familial.

Ces actions couvrent aujourd'hui les secteurs public et privé, et il s'avérait impérieux, de rationaliser les différentes actions, d'asseoir un cadre national de référence en matière de planning familial, dans lequel pourraient s'inscrire les interventions des bailleurs de fonds, afin de mieux répondre aux orientations et objectifs du gouvernement.

B) LA POLITIQUE DE PLANNING FAMILIAL(23)

Le gouvernement du Sénégal, conscient de la nécessité de l'adéquation entre la population démographique et les ressources disponibles, et conscient de la priorité que constituent les problèmes de santé de la population en général, et de la mère et de l'enfant en particulier, et soucieux de promouvoir le bien être familial et social de la population, a défini une politique de planning familial qui s'articule autour des axes suivants :

1°) Offrir des services de contraception dont le but est d'aider les couples et les individus à espacer les naissances, à prévenir les grossesses précoces, tardives ou non désirées.

2°) Offrir des services de lutte contre les MST et le SIDA et contre l'infertilité et l'infécondité visant respectivement à contribuer à la réduction de la propagation des MST et le SIDA, et aider les couples et les individus sans enfants à en avoir lorsqu'ils le désirent.

3°) Offrir des services pour l'information, l'éducation, et la communication, y compris l'éducation à la vie familiale qui, ont pour mission :

- de créer, entretenir ou reconstituer un cadre familial propice à la naissance, à l'éducation des enfants à leur épanouissement et au soutien mutuel de tous les membres de cette cellule sociale.

- de provoquer au sein de la population des attitudes et des comportements favorables à l'utilisation des services de planning familial qui respecteront leurs droits.

- d'encourager une pratique contraceptive durable basée sur un choix libre et éclairé.

Les services de PF ont pour cible les hommes et les femmes en âge procréer, la mère et l'enfant qui sont les groupes les plus vulnérables de la population, tant en ville qu'en milieu rural.

Les services de PF seront offerts sur tout le territoire national, aux jours et heures ouvrables des services de santé.

Les méthodes disponibles seront :

les méthodes de contraception temporaire :

- Les méthodes naturelles
- Les méthodes de barrière mécaniques
- La pilule
- Les méthodes injectables
- Les implants
- Le D.I.U

Les méthodes de contraception définitive

- La ligature des trompes sous anesthésie locale
- La vasectomie

Le ministre de la santé et de l'action sociale par le biais du PNPF est chargé de :

Participer à la conception et à la définition de la politique du PF

Tracer les grandes lignes des plans d'actions régionaux.

Suivre l'accomplissement des objectifs nationaux

D'évaluer le programme.

Les services du PF ont pour cible des hommes et des femmes en âge de procréer. Les services sont offerts sur tout le territoire national, aux jours et heures ouvrables des services de santé

Les prestations sont accessibles à tous ceux et celles qui le sollicitent sur la base d'une décision et d'un choix libre et éclairé.

IV RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE DU CYCLE MENSTRUEL(36)

Le cycle menstruel est régi au niveau central par l'hypothalamus et l'hypophyse, qui秘rètent les hormones régulatrices du cycle.

Il peut être décomposé en 2 cycles qui sont :

- le cycle utérin
- le cycle ovarien

Un cycle menstruel normal dure 28 jours, mais il peut y avoir des différences selon les femmes, de 21 à 35 jours.

IV 1 Le cycle utérin

Le début du cycle utérin est marqué par les règles ou menstrues, correspondant à un écoulement de sang provenant de la désagrégation de l'endomètre.

Cet écoulement s'arrête au bout de 3 à 5 jours et il reste environ 1/3 de la muqueuse utérine qui se régénère sous l'influence de l'oestrogène et de la progestérone : c'est la phase folliculaire ou phase de prolifération, qui se prolonge jusqu'au milieu du cycle.

A ce moment, a lieu la ponte ovulaire et la création du corps jaune, qui secrète la progestérone de façon accrue, apportant à la muqueuse une grande quantité d'éléments nutritifs. Ceci constitue une nouvelle phase appelée phase lutéale ou sécrétoire.

L'endomètre s'épaissit, ses glandes utérines et ses vaisseaux sanguins se ramifient et se multiplient.

En l'absence de fécondation, le corps jaune a une durée de vie de 12 à 14 jours. Après avoir atteint son maximum de développement vers le 10^e jour après la ponte ovulaire, il subit une dégénérescence graisseuse.

Les hormones du corps jaune diminuent et stoppent la préparation de la muqueuse à la nidation. Les vaisseaux sanguins se resserrent.

Sans apport hormonal, la muqueuse de l'utérus se desquame, provoque l'écoulement de sang, signalant ainsi le début d'un nouveau cycle menstruel.

NB : Du début du cycle au 9^e jour, l'orifice externe du col est petit et pratiquement sec.

A partir du 10^e jour, l'exo col s'entrouvre, et il apparaît une sécrétion glaireuse provenant de l'endocol. Cette sécrétion se fait sous l'influence des hormones oestrogènes. La glaire est autant plus filante et transparente que l'on se rapproche du jour de l'ovulation.

IV 2 Le cycle ovarien

Ce cycle est sous la dépendance des 2 ovaires.

Chaque ovaire compte entre 300 et 400 000 follicules ovariens.

Au cours de la vie d'une femme, 300 à 500 ovules arrivent à maturité.

Au début du cycle, 10 à 20 follicules apparaissent sur un ovaire. Ce sont des follicules primaires, qui au cours de leur évolution, se creusent d'une cavité appelée antrum.

Ces cellules granuleuses prolifèrent et, au bout de 14 jours, un seul parvient à maturité. C'est le follicule dominant du contingent recruté qui, au cours de sa maturation, secrète de l'oestrogène et de la progestérone.

Il fait saillie à la surface de l'ovaire sous la forme d'un petit kyste sphérique d'1,5 à 2 cm de diamètre.

Une petite brèche se produit alors dans la zone amincie, laissant échapper le liquide folliculaire emportant avec lui l'ovocyte : c'est la ponte ovulaire.

L'ovocyte sort du follicule, entouré de ses cellules granuleuses. Il est capté par le pavillon de la trompe, grâce au courant lymphatique unissant l'ovaire au pavillon tubaire.

L'ovocyte, capté par les franges tubaires va migrer dans l'ampoule tubaire pendant environ 3 jours avant d'atteindre l'utérus.

Après le départ de l'ovule, le follicule maintenant appelé corps jaune augmente sa sécrétion de progestérone et diminue sa sécrétion d'œstrogène.

La muqueuse endométriale entre alors dans la phase lutéale sous l'influence accrue de la progestérone.

En l'absence de fécondation, le corps jaune s'atrophie, et arrête de sécréter des hormones pour devenir le corps blanc appelé corpus albicans.

A mesure que les quantités d'hormones sécrétées par le corps jaune diminuent, la muqueuse utérine se desquame, annonçant le début des menstrues et du prochain cycle.

IV 3 LE ROLE DU CERVEAU ET LE SYSTEME DE FEED BACK

L'action complexe des hormones est contrôlée par deux organes du cerveau qui sont l'hypothalamus et l'hypophyse (ou glande pituitaire).

L'ovulation est soumise au contrôle des centres hypothalamiques situés dans les aires antérieures et moyennes du cerveau.

Ces centres sont responsables de la sécrétion des releasing factors que sont FSH-RF, LH-RF, FSH-RH et LH-RF, agissent sur les cellules gonadotropes du lobe antérieur de l'hypophyse.

Les hormones stéroïdes ovaries sécrétées en réponse à cette stimulation, vont exercer en retour un feed-back positif ou négatif sur ces mêmes centres hypothalamiques.

En effet, lorsque le niveau d'œstrogènes circulant diminue, comme au cours de l'écoulement menstrual, l'hypothalamus envoie un signal sur la substance libératrice de l'hormone folliculo stimulante (FSH RF).

Cette substance libère l'hormone FSH, qui provoque la croissance des follicules dans l'ovaire.

De même, lorsque l'un des follicules arrive à maturité, il se produit une montée d'œstrogènes et de progestérone.

L'hypothalamus, interprète les niveaux circulants d'œstrogènes et de progestérone, et interpelle l'hypophyse par un signal LH. RH destiné à la

substance libératrice de l'hormone lutéinostimuline, et un signal FSH RH destiné à la substance libératrice de FSH.

Les taux sanguins de FSH et de LH stimulent le follicule et libèrent l'ovule arrivé à maturité : c'est l'ovulation.

Après l'ovulation, le taux de FSH diminue et retrouve sa valeur initiale.

Le taux de LH circulant diminue également, mais continue de stimuler le follicule vide appelé corps jaune.

Au fur et à mesure que le corps jaune sécrète de la progestérone et de moins en moins d'œstrogènes, le taux de LH circulant baisse lentement.

En l'absence de fécondation, tous les niveaux sanguins hormonaux baissent.

En réponse aux faibles quantités d'hormones circulantes, l'hypothalamus libère FSH RF à nouveau et cycle recommence.

V LES DIFFERENTES METHODES DE CONTRACEPTION

Le mot contraception est tiré de deux termes latins : (36)

le terme *contra* qui veut dire contre
le terme *concipere* qui veut dire concevoir

La contraception peut être définie comme l'ensemble des procédés destinés à empêcher l'installation d'une grossesse de façon temporaire et réversible.

La méthode contraceptive idéale devrait posséder les caractéristiques suivantes :

- Etre dénuée de risques
- Avoir une efficacité de 100 %
- Ne pas avoir d'effets secondaires pour être acceptée des utilisatrices.
- Etre facilement réversible
- Etre bon marché ou gratuite
- Ne pas exiger de surveillance médicale
- Etre indépendante des moments de rapports sexuels

Cependant, cette méthode idéale n'est pas encore connue, et les couples qui désirent espacer ou limiter le nombre de leurs enfants, utilisent les méthodes actuellement disponibles, en ayant recours dans la mesure du possible aux conseils d'un personnel qualifié et disponible.

V 1 Les méthodes masculines

- Le coït interrompu ou méthode de retrait.(18)

Cette méthode consiste à retirer le pénis du vagin, au cours du rapport sexuel avant le début de l'éjaculation.

L'éjaculation doit se faire à distance de la vulve, car les spermatozoïdes qui seraient déposés sur la vulve peuvent être fécondants.

En cas de renouvellement de l'acte sexuel un lavage du gland et une miction sont recommandés entre deux rapports.

Le préservatif masculin ou « condom »(12)

Il s'agit d'un capuchon en caoutchouc ou collagène traité, qui s'adapte parfaitement sur le pénis en érection et constitue une barrière mécanique qui empêche la répartition du sperme dans le vagin, et partant la fécondation.

Le partenaire masculin, doit se retirer aussitôt après son éjaculation, avant que le pénis ne diminue de volume et que le préservatif trop lâche, ne laisse fuir le sperme.

□ **Le Gossypol chinois**

En Chine, au cours des années 50, il a été remarqué que la cuisine à l'huile de graines crues de coton (*Gossypium barbadense*, Malvaceae) pouvait induire une infécondité masculine.

Des études pharmacodynamiques ont permis d'extraire des graines de coton, un composé phénique jaune, le gossypol, conditionné sous forme de comprimés de 20 mg en 1972.

Le gossypol a été administré à 4 000 hommes en Chine, sur des périodes d'au moins 6 mois et, plus de la moitié de ces 4 000 hommes ont été observés pendant 2 ans.

Il est apparu alors, que le gossypol supprime la production de sperme et altère la structure et la mobilité des spermatozoïdes dans l'épididyme.

On a pu observer également une diminution du taux de potassium sanguin, une diminution de la libido, un manque d'appétit, un inconfort épigastrique, des nausées, et des irrégularités cardiaques.

Cependant ce procédé fut abandonné puisque le gossypol détruit les cellules séminales de façon définitive rendant l'homme stérile.

V-2 Les méthodes féminines

A Les méthodes naturelles(19)(31)

❖ **La méthode de la glaire cervicale**

Elle est basée sur l'auto observation des changements cycliques de la glaire cervicale de la femme.

L'influence des œstrogènes produits pendant la phase folliculaire du cycle menstruel, rend la glaire opaque, trouble, floconneuse et épaisse.

En période ovulatoire, la concentration en œstrogènes augmente, et la glaire s'éclaircit, devient filante et glissante.

Après l'ovulation, la progestérone produite par le corps jaune inhibe la production de glaire cervicale.

La femme peut ainsi, apprendre à déceler sa période féconde, et éviter un rapport fécondant.

❖ La méthode des températures

Le principe est basé sur la prise de la température rectale, vaginale ou buccale le matin à jeun, dès le réveil.

L'ovulation est détectée en identifiant une élévation de température de $0,5^{\circ}$ à 1° . Pour cela, la femme doit établir une courbe de température.

La phase d'abstinence se situerait du début du cycle au 3^e ou 4^e jour après l'élévation de température.

❖ La méthode sympatho thermique

Elle combine les deux premières.

B) Les dispositifs intra utérins ou stérilets (26)

Ces dispositifs en plastique ou en cuivre sont placées dans l'utérus empêchant ainsi la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde.

C) Les diaphragmes (29)

Ce sont des capes en forme de dôme avec un bord mou et flexible. Ils sont utilisés comme spermicides et introduits dans le vagin de façon à couvrir le col de l'utérus pour empêcher la pénétration du sperme.

L'utilisatrice doit elle-même être capable de placer le diaphragme, en cas de besoin.

D) Les spermicides (10)

Ils sont appliqués dans le vagin peu avant les rapports sexuels. Ils agissent en inactivant les spermatozoïdes et les empêchent aussi de pénétrer dans l'utérus. Ces spermicides sont plus souvent des ammoniums quaternaires tels que le Benzalkonium et le Benzéthonium et se présentent sous la forme de mousses, de crèmes, de gelées. Leurs utilisations nécessitent quelques précautions:

Eviter une toilette intime à l'eau savonneuse entre deux rapports car le savon inactive les spermicides.

Appliquer ces spermicides avant chaque rapport.

E) Contraception du lendemain (post coïtale)

Cette méthode contraceptive doit rester exceptionnelle à cause de l'importance de ses effets secondaires.

Le principe consiste à administrer, le plus rapidement possible, après un rapport sexuel sans protection, une charge hormonale, destinée à modifier rapidement les paramètres gynécologiques favorisant une grossesse.

Les œstrogènes doivent être utilisés dans les 72 heures après le rapport : L'éthynodiol, à 5 mg par jour.

Les progestatifs doivent être pris en une seule fois dans les 72 heures qui suivent le rapport : Le Microval ® : 15 comprimés en une seule prise.

Les oestroprogestatifs, doivent être pris dans les 48 heures après le rapport : Le Stédiril ® : 2 comprimés à 12 heures d'intervalle.

F) Les éponges Contraceptives (15)

Ces produits se présentent sous forme de petites éponges de polyurétane en forme de coussinet qui contient un gramme de spermicide.

L'éponge est disponible en une seule taille et sans ordonnance. Avant son utilisation, l'éponge est humidifiée avec de l'eau ordinaire, et introduite profondément dans le vagin. Elle exerce son effet contraceptif en fournissant une barrière entre le sperme et le col de l'utérus, et en libérant le spermicide. L'éponge assure une protection de 24 heures et elle est jetée après usage.

G) Les implants sous cutanés (Norplant)

C'est un implant à action prolongée placé sous la peau de l'avant bras ou du bras au moyen d'un trocart spécialement conçu. Cette méthode permet une contraception en continue pendant 5 ans et permet l'établissement d'une grossesse dès son interruption.

Le Norplant est utilisé dans les pays du tiers-monde.

H) Les contraceptifs oraux

Ces pilules sont de trois types :

- Les préparations associées : elles renferment un œstrogène et un progestatif administrés en proportion et en quantité constante pendant 20, 21 ou 22 jours suivis d'un intervalle sans médication pendant lequel se produit l'hémorragie utérine.

- Les préparations séquentielles : elles comportent un œstrogène seul, administré au cours de la première moitié du cycle, et une association d'oestroprogestative, administré du 7^{ème} ou du 15^{ème} jours jusqu'au 22^{ème} jour.
- Les préparations continues : il s'agit de prendre quotidiennement, sans interruption, et à faible dose, un progestatif seul. L'effet contraceptif est assuré par l'action du progestatif sur l'endomètre. (Atrophie, coagulation de la glaire cervicale).

VI MECANISME D'ACTION DES CONTRACEPTIFS ORAUX

L'Efficacité de la contraception hormonale est obtenue par une action à trois niveaux : (5)

- Un blocage de la sécrétion de gonadostimuline
- Une absence d'ovulation
- Une modification de la glaire cervicale
- Une inaptitude de la muqueuse utérine à la nidation.

La composante progestative garantit l'essentiel de l'effet contraceptif, qui varie selon le type de la contraception hormonale.

1) Action par blocage de la sécrétion de FSH-LH.

L'œstrogène empêche le développement folliculaire en supprimant la sécrétion de FSH, et le progestatif bloque la rétroaction positive de l'œstradiol sur la libération de substances libératrices d'hormones gonadotropes. Il s'en suit une inhibition de l'ovulation.

2) Action par modification de la glaire cervicale

La glaire devient rare, épaisse, et impénétrable aux spermatozoïdes. La trame réticulaire disparaît, et seuls persistent les filaments épais.

3) Action sur l'endomètre

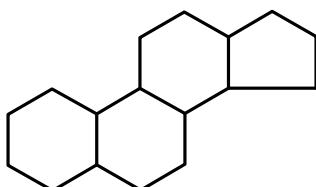
L'endomètre devient impropre à la nidation par atrophie.

Cependant cette atrophie n'est pas observée lorsque l'on administre du Norgestimate (D.C.I.) ; on ne relève alors que des modifications fonctionnelles sécrétoires.

VII ETUDE CHIMIQUE DES CONTRACEPTIFS ORAUX

VII 1 Composition (1)

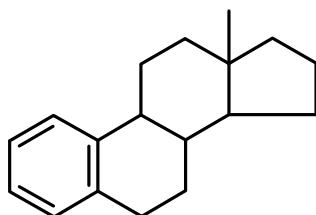
Les dérivés utilisés dans les préparations contraceptives (progesterone, progestagènes, et œstrogènes) appartiennent à la famille des stéroïdes caractérisée par son squelette cyclopentano perhydro phénantrène.



Cyclopenta perhydro phénantrène

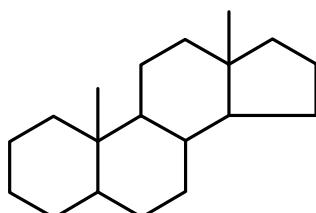
Les noms des squelettes de base dérivent des noms des hormones sexuelles :

Oestrane : c'est un œstrogène dérivé de l'oestrone. L'oestrane existe dans le liquide folliculaire et dans l'urine de la femme enceinte.



Oestrane
18 Carbones, 1 méthyl en 13

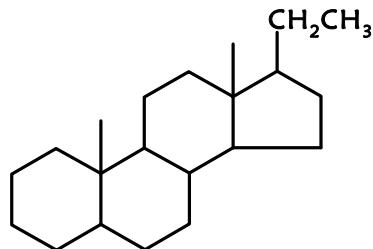
Androstane : c'est un androgène dérivé de l'androstérone



Androstane

19 Carbones, un méthyl en 10 et en 13

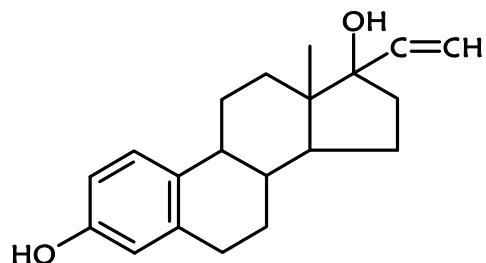
Prégnane : c'est un progestatif dérivé de la progestérone



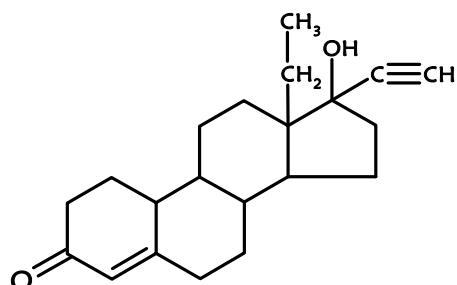
Prégnane

21 Carbones, une chaîne à deux carbones en 17

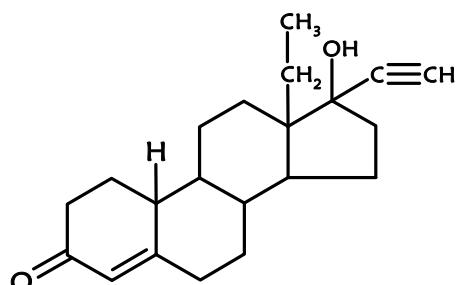
La structure des hormones sexuelles :



Ethinodiol-2-one



Levonorgestrel



Norgestrel

VIII LES DIFFERENTES FORMES DE CONTRACEPTION ORALE (29)(37)

VIII 1. La Contraception Orale Combinée

Elle est de loin la plus utilisée. Elle associe un œstrogène l'éthinylestradiol, et un progestatif le plus souvent dérivé de la Nor 19 Testostérone.

On distingue quatre groupes :

- Les pilules combinées monophasiques classiques ou oestroprogestatifs normodosés :

Tous les comprimés sont identiques, œstrogène et progestatif dosés dans les mêmes proportions, l'œstrogène est dosé à 50 µg, seul varie le dosage du progestatif utilisé (22)

Les oestroprogestatifs minidosés ou mini pilules :

+ les pilules combinées monophasiques : elles contiennent entre 30 et 37,5 µg d'œstrogènes. Ceci est considéré actuellement comme la dose minimale pour bloquer l'ovulation. Le progestatif varie suivant la pilule

Exemple : Minidril®

+ les pilules combinées biphasiques : elles ont été conçues pour supprimer les petits saignements apparaissant avant la fin de la plaquette. Au cours du palier on augmente le dosage, soit du progestatif, soit du progestatif et de l'œstrogène.

Exemple : Adépal®

+ les pilules combinées triphasiques : appelées pilules de troisième génération, elles améliorent la tolérance en essayant de rappeler les modifications du cycle physiologique. La dose totale d'œstrogène par cycle est inférieure à celle des pilules monophasiques classiques. La dose de progestatif est augmentée lors des paliers.

Exemple : Trinordiol ®

VIII 2. La Contraception Orale Séquentielle

Elle est peu utilisée ou de manière ponctuelle. Les premiers comprimés contiennent uniquement l'œstrogène, les derniers une association oestroprogestative.

VIII 3 La Contraception Orale Progestative (30)

- Les micropilules :

Il s'agit de progestatifs à très faible dose administrés de façon continue, sans interruption. Les troubles du cycle sont fréquents ; pour pallier ces

inconvénients, il a été proposé (16) d'ajouter un progestatif plus dosé pendant les dix derniers jours du cycle.

- Les progestatifs à forte dose en discontinu :

Administrés à dose thérapeutique pendant 20 Jours (à partir du cinquième jour du cycle) ou 15Jours (à partir du dixième jours du cycle si les cycles sont longs), ils sont contraceptifs. Ils ne doivent être utilisés ainsi que lors du traitement d'un état pathologique.

Remarque : A côté des contraceptifs oraux, on peut signaler l'emploi des formes injectables.

- Les progestatifs injectables :

Il s'agit de progestatifs retards, injectables à dose élevée. L'utilisation du système de libération du stéroïde à des taux bas et constants voit le jour et permet d'obtenir ainsi une contraception de longue durée jusqu'à 5 ans.

- Il peut s'agir d'injections de stéroïdes encapsulés dans des micropilules biodégradables assurant une durée d'action de 1 à 2 ans grâce à une diffusion stable et prolongée du stéroïde.

Ainsi on est amené à parler de climat hormonal d'une pilule suivant la prédominance d'un composant (œstrogène ou progestatif)(16). L'évolution actuelle est en faveur d'un climat mixte comme l'Adepal ®.

IX. LES AVANTAGES ET LES INCONVENIENTS DES CONTRACEPTIFS ORAUX(29) (17)

IX.1. Les avantages

En plus de l'action contraceptive qui intervient sur la diminution du risque de mortalité lié à la grossesse qui est particulièrement nette dans les pays non industrialisés, des effets bénéfiques sont observés :

- la régularisation du cycle menstruel ;
- la réduction de l'abondance des règles ;
- l'atténuation de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel représente un plus appréciable ;
- il s'agit d'un traitement efficace de la dystrophie ovarienne qui met les ovaires au repos.
- les différentes études épidémiologiques démontrent un certain rôle protecteur vis à vis des infections génitales hautes, parce que les modifications de la glaire cervicale gênent la propagation des germes vers le voies génitales hautes.

- le rôle protecteur contre les grossesses ectopiques
- le rôle protecteur sur les mastopathies bénignes, et surtout sur le cancer de l'endomètre et de l'ovaire.

IX. 2. Les inconvénients.

- la prise de poids : elle est limitée à un ou deux kg avec les dosages actuels. Les œstrogènes ont une action stimulante sur l'appétit, les progestatifs une action anabolisante.
- Les mastodynies s'observent avec les pilules à climat œstrogénique et les micropilules qui créent un état d'insuffisance lutéale.
- Les candidoses vaginales sont plus fréquentes sous contraception orale.
- Les oestroprogestatifs passent dans le lait, mais les doses ingérées par le nouveau né sont très faibles : 1/1000 et 1/5000 des doses de progestatifs et d'œstrogènes ingérées par la mère.

X- UTILISATION DES CONTRACEPTIFS ORAUX DANS CERTAINS CAS PARTICULIERS.

X 1 Dans le cas de l'adolescente (9) :

Les contraceptifs oraux sont prescrits dans les cas suivants :

- dans le traitement de certaines acnés
- pour la régularisation du cycle menstruel
- pour la contraception.

Cependant, les œstrogènes contenues dans les pilules, accélèrent le processus d'ossification, et le blocage du cartilage de conjugaison en cas de croissance non achevée.

Il paraît alors normal d'éviter les oestroprogestatifs chez la très jeune fille, afin d'éviter un arrêt prématûr et irréversible de la croissance.

Les oestroprogestatifs mini dosés et les progestatifs purs, empêchent l'évolution de l'utérus mais leur indication reste exceptionnelle.

Les oestroprogestatifs normodosés provoquent un état de carence œstrogénique. La taille de l'utérus diminue de façon variable, mais généralement réversible à l'arrêt de la prise.

X 2 LA CONTRACEPTION APRES 40 ANS (7)

C'est un âge où l'on constate facilement une diminution de la fertilité, un processus de vieillissement de l'organisme enclenché, et d'éventuels troubles hormonaux surtout l'insuffisance lutéale.

Les oestroprogestatifs combinés, grâce à leur composition équilibrée, préviennent l'hyperestrogénie, relative qui a tendance à s'installer.

X 3 LE POST ABORTUM (4)

Elle commence le lendemain de l'IVG car dans 80 à 90 % des cas, le cycle post abortum est ovulatoire.

Lors du premier cycle, on utilise volontiers une pilule séquentielle pour rétablir l'équilibre hormonal. Le relais est pris par un oestroprogestatif combiné.

X 4. LE POST PARTUM (4)(14)

Elle est efficace dans ce cas. Il n'a pas été observé de thromboembolie malgré la stase veineuse, et l'hyper coagulabilité sanguine.

Le retentissement sur la lactation a été particulièrement étudié. Il résulte que les oestroprogestatifs n'entraînent aucun effet sur la lactation.

Par contre une réduction de la production lactée est survient avec les oestroprogestatifs. Elle est moins sensible, si la pilule est commencée au 15 jour du post partum.

XI. CONTRE - INDICATIONS (3)

Il est nécessaire et indispensable, de procéder à un interrogatoire et à un examen gynécologique complet afin de rechercher les contre indications à la prise d'oestroprogestatifs.

XI 1 CONTRE - INDICATIONS ABSOLUES

Dans les cas suivants la contre indication est absolue :

- les cancers génitaux évolutifs (sein, endomètre)
- Les affections cardio vasculaires : coronaropathies, valvulopathies, troubles du rythme, thrombogénies
- Les antécédents de phlébites, de thrombophlébites
- Les embolies pulmonaires
- Les insuffisances hépatiques
- Les hyperlipidémies ou hypercholestérolémies sévères
- Les psychoses ou névroses graves
- La grossesse.
- Les pathologies oculaires d'origine vasculaire
- Diabète compliqué de micro ou de macro angiopathie
- Les affections hépatiques sévères ou récentes
- Les tumeurs hypophysaires

- Les hémorragies génitales non diagnostiquées
- Les connectivites
- En association avec le ritonavir

XI 2 CONTRE - INDICATIONS RELATIVES

Les contraceptifs oraux sont généralement déconseillés dans les situations suivantes :

- L'hypertension artérielle
- Diabète insulino dépendante
- L'hypercholestérolémie modérée
- L'épilepsie
- L'obésité (indice de masse corporelle = poids/taille² > 30 kg/m²)
- Les varices
- Les dysovulations habituelles et les aménorrhées
- Les interventions chirurgicales
- Le tabagisme
- L'otosclérose
- Les tumeurs bénignes du sein et dystrophies utérines (hyperplasie, fibromes)
- Les maladies associées à une dyslipidémie (goutte, hypothyroïdie, diabète) ;
- Hyperprolactinémie avec ou sans galactorrhée ;
- Insuffisance rénale ;
- Cholestase récurrente ou prurit récidivant lors d'une grossesse antérieure ;
- Herpès gestationis ;
- En association avec les inducteurs enzymatiques ;
- Allaitement.

XII PRECAUTION D'EMPLOI ET SURVEILLANCE (2) :

Aucune recommandation internationale fondée sur des niveaux de preuves ou des consensus d'experts n'a défini la surveillance biologique (bilan initial et suivi ultérieur) des femmes utilisant une contraception oestroprogestative. Les recommandations ont été établies à partir des risques cliniques identifiés lors de l'utilisation de la contraception orale.

La surveillance biologique à pour objet de reconnaître les anomalies métaboliques ou de l'hémostase susceptible d'être aggravées ou induites par les estroprogestatifs.

L'interrogation et l'examen clinique restent primordiaux dans les dépistages des femmes à risque lors de la prescription d'une contraception estroprogestative. Le choix des femmes biologiques de la surveillance dépend de la situation clinique.

1^{er} cas : FEMME SANS ANTECEDENT PERSONNEL OU FAMILIAL DE MALADIE METABOLIQUE OU THROMBO-EMBOLIQUE, QUI NE FUME PAS ET DONT L'EXAMEN CLINIQUE EST NORMAL

Le premier bilan biologique est à réaliser dans les 3 à 6 mois après le début de l'utilisation d'une contraception estroprogestative. Sa réalisation ne doit pas retarder la prescription d'une contraception estroprogestative.

Il comporte la détermination du cholestérol total, des triglycérides et de la glycémie à jeun. Un bilan d'hémostase et un bilan d'hépatique ne sont pas nécessaires.

Le bilan biologique est à renouveler tous les 5 ans, si ces examens sont normaux et en l'absence de faits cliniques ou familiaux nouveaux. Il comporte la détermination des mêmes paramètres que le premier bilan.

2^o cas FEMME A RISQUE D'ACCIDENT TROMBO-EMBOLIQUE : FEMME DE MOINS DE 50 ANS AYANT DES ANTECEDENTS FAMILIAUX THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUX (AYANT TOUCHE UN OU PLUSIEURS SUJETS ASCENDANTS OU COLLATERAUX).

Une étude de l'hémostase recommandée avant prescription de la contraception estroprogestative. Ce premier bilan comprend la détermination du temps de Quick, du temps de céphaline + activateur (TCA), des dosages de l'antithrombine (antérieurement appelée antithrombine III), des protéines C et S et le test de résistance à la protéine C activée en présence de plasma déficient en facteur V.

Un avis spécialisé est nécessaire :

- si une anomalie des tests précédents est détectée, afin d'évaluer le risque de thrombose qui lui est associé,
- si les antécédents familiaux sont particulièrement sévères (embolies pulmonaires, ou thrombose proximale par exemple) afin de rechercher d'autres facteurs de risque tels la recherche de la mutation 20210A du gène de la prothrombine, l'homocystéine ou autre.

Si l'interrogation révèle des antécédents familiaux thrombo-emboliques alors que la patiente utilise déjà une contraception estroprogestative, l'étude de l'hémostase (la détermination du temps de Quick, du temps de céphaline + activateur (TCA), des dosages de l'antithrombine (antérieurement appelée antithrombine III), des protéines C et S et le test de résistance à la protéine C activée en présence de plasma déficient en facteur V) peut être réalisée, mais les

résultats doivent tenir compte des modifications pouvant être liées au traitement (diminution de la protéine S et de l'antithrombine en particulier).

FEMME AYANT ANTECEDENTS FAMILIAUX D'ANOMALIES DE L'HEMOSTASE

En cas d'anomalie de l'hémostase familiale connue, la recherche de cette anomalie est nécessaire avant la prise d'estroprogestatifs, son existence pouvant constituer une contre-indication.

Le bilan biologique comportant le dosage du cholestérol total, des triglycérides, de la glycémie à jeun est associé au bilan de l'hémostase. Aucun examen de l'hémostase n'a fait, la preuve de son utilité pour vérifier la tolérance de la contraception estroprogestative.

3^{ème} cas : FEMME A RISQUE D'HYPERLIPIDEMIE

En cas d'antécédent familial d'hyperlipidémie, il est recommandé de faire pratiquer un bilan biologique avant le début du traitement estroprogestatif et 3 à 6 mois après.

Le premier bilan comporte la détermination du cholestérol total, des triglycérides, de la glycémie à jeun. A cause du risque de pancréatite aiguë (très rare), en cas d'hypertriglycéridémie familiale majeure, il est impératif d'effectuer ce premier bilan avant toute prescription pour dépister cette anomalie, qui est une contre-indication à l'utilisation de la contraception estroprogestative.

Si ces examens sont normaux et l'absence de faits cliniques nouveaux, ce bilan est à renouveler tous les 5 ans. La détermination de la lipoprotéine-a (Lpa) n'est pas justifiée.

4^{ème} cas : FEMME A RISQUE DE DIABETE

Le premier bilan comporte une glycémie à jeun avant le début d'une contraception oestroprogestative. Elle est associée à la détermination du cholestérol total et des triglycérides. La détermination de la glycémie à jeun est renouvelée 3 à 6 mois après le début de la contraception oestroprogestative.

Le bilan biologique est à renouveler tous les 5 ans, si ces examens sont normaux et en l'absence de fait clinique personnel ou familial nouveau. Il comporte la détermination de mêmes paramètres que le premier bilan.

En l'absence de toute contre indication, on prescrira les combinés classiques ou biphasiques, parce qu'ils sont généralement bien tolérés.

La contraception orale augmente légèrement la tension artérielle surtout diastolique.

La limite de sécurité est de 140 -90 mm de mercure (Hg)

L'apparition d'une hypertension artérielle, doit entraîner l'arrêt de la pilule. L'hypertension artérielle régresse en générale à l'arrêt mais, en cas de persistance au bout de 6 mois un bilan cardiovasculaire et un traitement doivent être entrepris.

Une femme sous contraception orale doit faire une consultation environ tous les 6 mois comportant :

- un examen gynécologique
- un contrôle de la prise de poids
- un contrôle de la tension artérielle
- un bilan biologique
- un frottis du col de l'utérus et du vagin.

XIII LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES INHIBITRICES

Classe thérapeutique	Produits	Importance de l'effet
Analeptiques	Amidopyrine et dérivés pyrazolés	+
	Phénacétine et dérivés	+
	Phénylbutazone et dérivés	+
Antibiotiques	Chloramphénicol Et dérivés	+
	Ampicilline Et dérivés	+
	Hydantoïnes	+++
Anticonvulsivants	Phénobarbital et dérivés	+++
	Primaclone	+
Antituberculeux	Rifampicine	++
Barbituriques	Phénobarbital	+++
Tranquillisants	Méprobamate	+

CONTROLE DE QUALITE

Le médicament est destiné à protéger la santé d'un individu et d'une collectivité et ce n'est donc pas un produit banal. De ce fait, de sa conception à sa production, de sa distribution à son acquisition, de sa consommation à son mode d'action, il fait l'objet d'un processus de contrôle tant sur le plan scientifique que médico-social.

En définitive, ces contrôles conditionnent sa valeur et son devenir thérapeutique réel.

Il s'y ajoute que la consommation d'un médicament ne se fait jamais sans innocuité parce que, du médicament au poison, c'est une question de dose. [34]

Aujourd'hui, la plupart des médicaments sont aussi efficaces que dangereux c'est la raison pour laquelle la mise sur le marché d'un produit médicamenteux obéit à une réglementation de plus en plus sévère dont le seul but est d'améliorer la qualité du médicament.

1. Notion de qualité [37]

L'association des fabricants de produits pharmaceutiques américains a donné la définition suivante de la qualité, en tant que concept applicable aux produits pharmaceutiques.

« La qualité d'un médicament, ou d'un produit assimilé, est la somme de tous les facteurs qui contribuent directement, ou indirectement à la sécurité, à l'activité et à l'acceptabilité du produit ».

1.1 La sécurité

Le médicament pris dans les conditions normales est inoffensif ;

1.2 l'activité

Le médicament est efficace contre l'affection pour laquelle il est utilisé.

1.3 L'acceptabilité

Le médicament peut être rejeté par l'organisme.

Le contrôle de qualité doit s'exercer pendant toute la durée de vie du médicament et il doit se faire par des évaluations régulières. Cette évaluation est technique et analytique, elle confère l'efficacité au contrôle de qualité.

Par ailleurs, on a l'évaluation toxico-pharmacologique et chimique qui permet de dresser le bilan entre le risque et les bénéfices apportés par chaque médicament et d'en fixer aussi les meilleures conditions d'emploi.

Ce contrôle s'effectue dès qu'on conçoit le médicament et qu'on veut le produire. Le fabricant doit maîtriser la qualité du médicament en particulier au moment de la fabrication.

L'OMS a établi un système international de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international.

Cette maîtrise au moment de la production consiste à :

- 1) S'assurer que chaque étape de la production s'effectue de façon telle qu'il en résulte automatiquement un produit conforme à un modèle c'est-à-dire au modèle prévu.
- 2) Savoir qu'il n'y a pas de qualité qui ne soit définie par des normes contrôlables c'est-à-dire des spécifications ou des méthodes.
- 3) S'assurer que l'unité de fabrication est régulièrement inspectée et obéit aux règles de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et de Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).

C'est ce qu'on appelle le principe de validation.

Le fabricant doit toujours utiliser des spécifications et des méthodes contrôlables.

Cette maîtrise de la qualité se traduit par une parfaite connaissance du produit supposé obtenu.

Dans ces conditions il faut :

- une maîtrise du ou des principes actifs,
- une maîtrise de la fabrication du médicament,
- une maîtrise des performances du médicament,
- une maîtrise de la conservation du médicament,
- une maîtrise de l'utilisation du médicament.

L'OMS a également mis à la disposition des Etats des guides de bonne pratiques fabrication (PBF).

Il existe aujourd'hui des guides qui définissent les normes d'une usine de fabrication des produits pharmaceutiques en ce qui concerne : les locaux, le personnel, l'équipement et l'organisation professionnelle.

Trois étapes successives ont marqué l'évolution de nos conceptions en matière de contrôle de qualité :

1^{ère} étape : l'art du praticien : il engendre à priori un bon produit. C'est ce qu'on appelle le facteur secondaire artem.

2^{ème} étape : contrôle à posteriori

C'est le seul garant de la qualité. Il a donné naissance à ce qu'on appelle des pharmacopées qui sont des recueils de méthodes et de normes élaborées par des experts et qui répondent à certains critères.

3^{ème} étape : le principe de validation : Il implique toute la chaîne de production puisque les mêmes doses produisent les mêmes effets.

Le contrôle de qualité s'effectue donc tout au long du processus de fabrication sur les matières premières, en cours de fabrication et sur le produit fini.

2. Les étapes du contrôle de qualité [33]

2.1 Contrôles des matières premières

- 1) identité et pureté des principes actifs et des excipients,
- 2) vérification des caractères physiques et mécaniques des matières premières,
- 3) vérification de la qualité microbiologique des principes actifs, afin d'éviter, l'introduction des matières premières contaminées.

2.2 Contrôles en cours de fabrication

De nombreux contrôles doivent être effectués en cours de fabrication de manière à pouvoir apporter une correction rapide si nécessaire en cas de problèmes particuliers.

2.3 Contrôles du médicament fini

- caractères organiques,
- poids ou volume moyen,
- temps de délitement (comprimé)
- teneur en eau (poudre),
- vitesse de dissolution (biodisponibilité est un garant de qualité),
- identification (conformité du spectre par exemple)
- dosage

2.4 Etude de la stabilité

Elle est réalisée par l'épreuve du vieillissement accéléré en soumettant le produit à une température élevée et il existe une correspondance entre la température et le délai de conservation.

3 La Dégradations et la Conservation Des Médicaments [33]

Le problème de la conservation des produits médicamenteux est l'un des plus importants qui se pose au pharmacien, qui doit non seulement préparer et délivrer les médicaments mais aussi en assurer la conservation.

Les formes préparées dans l'industrie sont généralement beaucoup plus stables que celles réalisées en officine.

Ceci étant dû non seulement à un choix plus judicieux des excipients à la fabrication des formes plus stables par elles-mêmes (comprimés à la place des pilules) mais aussi à la présence d'un conditionnement mieux étudié et plus efficace.

Une date de péremption ou limite d'utilisation doit être apposée en clair sur toutes les spécialités délivrées en officine.

Les produits «indéfiniment» stables ont une limite de validité de 5 ans.

Pour les autres produits, cette limite de validité correspond à la durée de stabilité démontrée à la suite d'essais de conservation réelle.

3.1 La dégradation

Les causes d'altération sont essentiellement de 2 natures : le climat et les conditions d'expédition.

Il s'agit de causes complexes que l'on peut décomposer en un certain nombre de facteurs.

3.1.1 Les facteurs physiques

les causes d'altération par les agents physiques sont toujours d'origine extrinsèques.

a. La température

Elle possède une certaine énergie. L'intensité est d'autant plus grande que le rayonnement est plus court. C'est pourquoi, les UV sont plus nocifs.

Cette énergie principalement destructrice est une cause d'altération non négligeable.

Dans certains cas, elle joue un rôle protecteur (conservation des flacons stériles).

b. Les chocs

Ici, les modifications engendrées sont très grossières, il s'agit de la rupture de l'état physique sous lequel est présenté un produit. Exemples : comprimés brisés, rupture des émulsions.

3.1.2 Les facteurs chimiques

Ils sont de deux natures intrinsèques et extrinsèques;

a. Facteurs intrinsèques

Ils sont liés à la nature même des constituants du médicament. Il s'agit des incompatibilités à survenance tardive. Exemple : cas de l'hydrolyse du saccharose d'un sirop en glucose cristallisé.

b. Facteurs extrinsèques

Il peut s'agir :

- D'une interaction avec le récipient.
- D'une dégradation due au contact des produits avec l'air atmosphérique. En effet l'oxygène véhiculé par l'air ambiant est l'élément destructeur capital : phénomènes d'oxydation qui sont favorisés par les radiations lumineuses. De même l'ozone bien qu'en faible quantité dans l'air peut intervenir dans certaines oxydations.
- De l'humidité qui a un rôle prépondérant car elle est le support de toutes les réactions d'altération. Elle contrôle les équilibres colloïdaux et régularise les fonctions diastasiques. Elle est indispensable aux réactions biochimiques son élimination est l'un des meilleurs procédés de conservation.

3.1.3 Les agents biologiques

Ils sont de nature intrinsèque et extrinsèque.

a) les facteurs intrinsèques

Ils sont apportés par la drogue elle-même c'est le cas :

- des enzymes de substances d'origine végétale ou animale (pepsine, papaïne, pancréatine, chymotrypsine),
- des cultures pures de germes. Exemple : les fermentations lactiques.

b) Les facteurs extrinsèques

Ils sont constitués par les microorganismes véhiculés par les poussières de l'air : bactéries, algues, champignons.

Ces organismes par leur prolifération vont souiller d'une façon visible les solutés non stériles.

Il peut s'agir aussi d'enzymes provoquant des phénomènes de glycolyse, d'oxydation, de réduction.

3.2 La conservation des médicaments

La conservation 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.

Entre l'acte du pharmacien qui conditionne et celui de l'utilisateur qui ouvre l'enveloppe, le médicament doit être isolé et intact.

3.2.1 Les objectifs recherchés et les techniques utilisées :

a) objectifs recherchés

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

b) Les techniques utilisées

Contre les agents physiques : la conservation doit se faire dans un endroit frais, à l'abri de la lumière.

Contre les effets de l'air : la conservation doit se faire en flacons complètement remplis ou sous gaz inerte ou l'utilisation d'antioxydants ou de réducteurs.

Contre les effets de la vapeur d'eau atmosphérique : on met les produits à l'abri de l'humidité. On peut également utiliser des adsorbants comme le gel de silice dans le cas des comprimés.

Contre les agents biologiques : pour combattre les microorganismes on utilise la stérilisation et éventuellement les conservateurs.

Contre les enzymes : on utilise la stérilisation.

3.2.2 Le médicament et l'emballage

Malgré les moyens mis en œuvre pour prévenir les altérations, beaucoup de médicaments n'ont qu'une conservation limitée.

En dehors des facteurs physiques, chimiques et biologiques, la stabilité des médicaments dépend aussi de la forme médicamenteuse elle-même qui peut entraîner une aptitude plus ou moins grande à la dégradation.

a) Les formes solides

Ces formes se conservent très bien du fait de leur faible teneur en eau. L'absence d'eau met le principe actif à l'abri des phénomènes d'hydrolyse car elle diminue les interactions entre excipients et molécules actives. Cependant il existe des différences entre les formes solides :

Les comprimés : la surface minimale d'échange entre les comprimés et l'atmosphère diminue la possibilité de prise d'eau, donc l'action de l'humidité est peu redoutée.

Les poudres et granulés : par rapport aux premiers, leur surface d'échange est plus grande, cependant si le conditionnement est étanche, ce sont des formes faciles à conserver et de manipulation simple sur le plan technologique.

Les lyophilisats : se sont des produits très fragiles, excessivement sensibles à l'humidité, pour leur conservation on utilise des boîtes métalliques avec fermeture hermétique un film d'aluminium ou des flacons de verre à bouchons sertis comme pour les antibiotiques en poudre.

Les gélules : la conservation est très difficile, l'absorption de l'humidité ramollit les capsules et la pénétration d'eau devient facile car la gélatine laisse passer la vapeur d'eau.

b) Les sirops

Ils sont très exposés aux phénomènes de dégradation du fait de leur forte teneur en eau. Les fortes températures entraînent souvent la cristallisation des sirops de sucre.

c) Les ampoules buvables

On ne leur trouve aucun problème du fait de leur conditionnement parfaitement étanche sous atmosphère stérile.

4 La date de péremption

La date de péremption ou date limite d'utilisation est l'intervalle de temps dans lequel le produit conserve son activité, et au-delà duquel il ne doit plus être utilisé.

On le détermine en faisant des essais de vieillissement accéléré (on utilise par exemple la chaleur), qui permettent de rendre compte de l'allure et de la durée d'activité d'un produit en fonction du temps.

Son rôle est très important. En effet les variations de température peuvent provoquer des changements d'états physiques c'est-à-dire l'évaporation, la congélation, la précipitation mais également engendrer des modifications plus profondes avec rupture des émulsions, ou des flocculation des colloïdes.

La température est surtout un facteur modifiant les vitesses des réactions chimiques. On admet d'une façon très générale que pour tous les systèmes, la vitesse des réactions double chaque fois que la température s'élève.

DEUXIEME PARTIE

**TRAVAIL
PERSONNEL**



I. CADRE DE L'ETUDE

Les prélèvements des échantillons de pilules ont été fait au niveau des Centres de Planification Familiale dans les villes de Dakar, Kaolack, Diourbel, Louga, Saint Louis.

Au niveau de Dakar, nous avons prélevé dans les huit districts de la région médicale, à raison de quatre sites par district, choisis selon l'importance de la population environnante.

De plus, nous avons prélevé dans les grands centres connus : Hopital Aristide Le Dantec (HALD) , Hopital Principal de Dakar (HPD) , Association Sénégalaise pour le Bien-être Familial (ASBEF), Hopital Abass NDAO, et au niveau des officines

Le nombre total de sites prélevé est de 40 centres de planifications et 2 officines privées de pharmacie.

Tous les échantillons prélevés ont été conservés à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité jusqu'à l'analyse.

Les contrôles physico-chimiques et pharmacotechniques ont été effectués au Laboratoire National de Contrôle des Médicaments du Sénégal (LNCM)) qui est une structure rattachée au Cabinet du Ministère de la Santé et de la Prévention. Elle est située au 39, avenue Pasteur en face de L'hôpital Aristide le Dantec.

L'étude a été réalisée du mois de décembre 2001, au mois de juillet 2002.

II LES PRELEVEMENTS

TABLEAU N° I : Echantillons prélevés

N.B. : Chaque échantillon prélevé est constitué de cinq (5) cycles ou plaquettes

Sites	Provenance	N°	Produit	Lot N°	Date péremption
1	H.A.L.D.	1	Ovrette ®	9018306	03 2006
		2	Lofemenal ®	9018289	03 2006
2	H.P.D.	3	Ovrette ®	9986807	06 2003
		4	Lofemenal ®	9988053	02 2002
3	A.Ndao	5	Ovrette ®	9996804	09 2004
		6	Lofemenal ®	9018289	03 2006
		7	Neogynon ®	023 B	02 2006
4	A.S B.E.F	8	Ovrette ®	9986802	02 2003
		9	Lofemenal ®	9986802	08 2005
5	G.Kamara (D. centre)	10	Ovrette ®	9008495	05 2005
		11	Lofemenal ®	9986550	08 2006
		12	Neogynon ®	023 B	02 2006
6	G. Lahoud	13	Ovrette ®	9018306	03 2006
		14	Lofemenal ®	9018289	03 2006
7	Bourguiba	15	Ovrette ®	9018306	03 2006
		16	Lofemenal ®	9018289	03 2006
		17	Neogynon ®	38	01 2002 périm
8	H.L.M	18	Ovrette ®	9018306	03 2006
		19	Lofemenal ®	9008705	09 2005
9	N. Choucair (D. nord)	20	Ovrette ®	9018306	03 2006
		21	Lofemenal ®	9018289	03 2006
		22	Neogynon ®	023 B	02 2006
10	Kh.Yalla	23	Ovrette ®	9018307	03 2006
11	Norade	24	Ovrette ®	9018307	03 2006
		25	Neogynon ®	023 B	02 2006
12	Camberène	26	Ovrette ®	9008495	05 2005
		27	Lofemenal ®	9018289	03 2006
		28	Neogynon ®	023 B	02 2006
13	P.M. Senghor (D.Ouest)	29	Ovrette ®	9986807	06 2003
		30	Lofemenal ®	9018289	03 2006
14	C. Ouakam	31	Ovrette ®	9976807	08 2002
		32	Lofemenal ®	9988233	08 2003
15	Diamalaye	33	Ovrette ®	9996804	09 2004
		34	Lofemenal ®	9986550	08 2003
		35	Neogynon ®	37	01 2002 périm
16	Mermoz	36	Ovrette ®	9976807	08 2002
		37	Lofemenal ®	9018289	03 2006
17	I.H.S.(D.Sud)	38	Lofemenal ®	9008536	08 2005
18	Sandial	39	Lofemenal ®	9988053	02 2003
19	Fass	40	Ovrette ®	9986807	06 2003
20	P.M.I	41	Ovrette ®	9996804	09 2004
		42	Lofemenal ®	9018289	03 2006
		43	Neogynon ®	023 B	02 2006
21	C. Roi Baudouin (D.Guediawaye)	44	Ovrette ®	9018306	03 2006
		45	Lofemenal ®	9008536	08 2005
		46	Neogynon ®	023 B	02 2006
22	D. Rahman	47	Lofemenal ®	9008536	08 2005
		48	Neogynon ®	023 B	02 2006
23	P.Ass . U. 4	49	Lofemenal ®	9008536	08 2005
24	Wakhinane	50	Ovrette ®	9018306	03 2006

		51	Lofemenal ®	9976585	10 2002
		52	Neogynon ®	023 B	02 2006
25	C.Kh. Rassoul (D.Mbao)	53	Ovrette ®	9008495	05 2005
		54	Lofemenal ®	9018289	03 2006
		55	Neogynon ®	023 B	02 2006
26	Diameguéne	56	Ovrette ®	9008770	05 2005
		57	Lofemenal ®	9008705	09 2005
27	Fass Mbao	58	Lofemenal ®	9018289	03 2006
		59	Neogynon ®	37	01 2002 périm
28	Taïf	60	Ovrette ®	9986807	06 2003
		61	Lofemenal ®	9008705	09 2005
		62	Neogynon ®	37	01 2002 périm
29	Dominique (D.Pikine)	63	Ovrette ®	9018306	03 2006
		64	Lofemenal ®	9018289	03 2006
		65	Neogynon ®	023 B	02 2006
30	Guinaw Rail	66	Ovrette ®	9996804	09 2004
		67	Lofemenal ®	9018289	03 2006
31	Deggo Pikine	68	Lofemenal ®	9018289	03 2006
32	Municipale II Pikine	69	Ovrette ®	9018306	03 2006
		70	Lofemenal ®	9018289	03 2006
33	C. Y. Mbargane (D.Rufisque)	71	Ovrette ®	9986807	06 2003
		72	Lofemenal ®	9018289	03 2006
		73	Neogynon ®	023 B	02 2006
34	G. Mouride	74	Ovrette ®	9976807	08 2002
		75	Lofemenal ®	9018289	03 2006
		76	Neogynon ®	37	01 2002 périm
35	Keury Souf	77	Ovrette ®	9976807	08 2002
		78	Lofemenal ®	9018289	03 2006
		79	Neogynon ®	023 B	02 2006
36	Cl. Minicipale	80	Ovrette ®	9976806	08 2002
37	Hop. Henrich Lübke DIOURBEL	81	Ovrette ®	9976807	08 2002
		82	Lofemenal ®	9986550	08 2003
		83	Neogynon ®	023 B	02 2006
38	Centre LOUGA	84	Ovrette ®	9976807	08 2002
		85	Lofemenal ®	9008536	08 2005
39	PS Gandidaye KAOLACK	86	Ovrette ®	9008495	05 2005
		87	Lofemenal ®	9988233	08 2003
		88	Neogynon ®	023 B	02 2006
40	Centre réf. St-LOUIS	89	Ovrette ®	9008495	05 2005
		90	Lofemenal ®	9018289	03 2006
		91	Neogynon ®	023 B	02 2006
41	Pharmacie Pasteur DAKAR	92	Adepal ®	X02340	02 2004
42	Pharmacie Faidherbe DAKAR	93	Adepal ®	X1762	06 2003

III LE MATERIEL

III.1. APPAREILS

- Une chaîne HPLC JASCO
- Bloc Mettler pour uniformité de masse:
 - 1 vibreur LV 11 automatic feeder
 - 1 balance Mettler toledo PR 503 Delta Range
 - 1 imprimante LC -P 45
- Dissolutest Pharmatest type PTW
- Réglette (pied à coulisse)
- Balance Sartorius série Master P20
- Agitateur magnétique KiKa labortechnik
- Un délitomètre PHARMATEST PTZ
- Un spectrophotomètre UV Visible JASCO Modèle V-570
- Effritomètre pharmatest type PTF
- Dessiccateur infrarouge Sartorius
- Un pied à coulisse

III.2. LA VERRERIE ET LE PETIT MATERIEL DE LABORATOIRE

- Pissettes
- Papier filtre
- Papier WATTMAN
- Fioles jaugées
- Fioles coniques à col rodé
- Filtres en verre fritté de porosité 4
- Mortiers pilons
- Pipettes
- Erlenmeyers
- Béchers
- Ampoules à décanter
- Eprouvettes
- Burettes
- Ballons

III.3. SUBSTANCES DE REFERENCE

Substances	Quantité	Numéro lot	laboratoire
Ethinylloestradiol	50 mg	11-020301	OTTO BRANDES GmbH (Hambourg)
Lévonorgestrel	50 mg	20020503	OTTO BRANDES GmbH (Hambourg)
Norgestrel	30 mg	1	Pharmacopée Européenne (Strasbourg)

III.4. REACTIFS

- Alcool
- Chloroforme
- Acétonitrile (HPLC)
- Méthanol (HPLC)
- Eau distillée
- Eau ultra pure

IV METHODES DE CONTROLE DE QUALITE

Les méthodes d'analyses utilisées sont celles décrites par la Pharmacopée Américaine ou United State Pharmacopea (USP), la Pharmacopée Européenne et par les dossiers d'expertises analytiques disponibles au niveau du LNCM.

IV1. ASPECT

On détermine la couleur, l'odeur, l'enrobage, la brillance ou la matité, la forme du comprimé.

IV2. POIDS MOYEN ET UNIFORMITE DES MASSES

Cet essai consiste à déterminer le poids moyen et l'uniformité de masse à l'aide du bloc METTLER :

- Détermination du poids moyen : On pèse individuellement 20 comprimés prélevés au hasard et on détermine la masse moyenne.
- L'uniformité de masse : On pèse individuellement le poids moyen de 20 unités d'une forme solide puis à mesurer l'écart entre le poids moyen et les poids individuels de 20 unités. Les poids individuels de deux au plus des 20 unités peuvent s'écartez du poids moyen d'un pourcentage (tolérance) de $\pm 5\%$. L'écart entre la masse de chaque comprimé pesé isolément et la masse moyenne ne doit pas dépasser ces limites. [30]

IV3. DIMENSIONS

Il s'agit de mesurer le diamètre et l'épaisseur des comprimés grâce à un pied à coulisse.

IV4. TEST DE FRIABILITE (EFFRITEMENT)

L'appareil utilisé est un effritomètre « Pharmatest PTZ ». le test de friabilité est destiné à déterminer dans des conditions définies la friabilité des comprimés non

enrobés c'est à dire le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet des chocs mécaniques ou d'une attrition. La friabilité est exprimée en terme de perte de masse des comprimés soumis à l'essai.

Elle se fait sur 20 comprimés pendant 15 minutes.

En règle générale, l'essai est effectué sans répétition. Toutefois, si les résultats sont ambigus ou si la perte de masse est supérieure à 1% répéter l'essai à 2 reprises calculer la moyenne des résultats. La perte de masse maximale considérée comme acceptable pour la plupart des produits est de 1% de la masse des comprimés soumise à l'essai.

Le pourcentage de friabilité est donné par la formule suivante :

$$\% = \frac{Pi - Pf}{Pi} \times 100$$

Pi : Poids initial des comprimés avant effritement,

Pf : Poids final des comprimés après effritement.

IV5. PERTE A LA DESSICCATION OU HUMIDITE RESIDUELLE

Elle consiste à mesurer la diminution du poids après avoir placé une quantité déterminée de comprimés dans une étuve à 100-105°C. Cette perte ne devra pas dépasser 5% sur une prise d'essai minimale de 200 mg.

Cet essai est effectué à l'aide du dessiccateur infra rouge « Sartorius ».

IV6. DELITEMENT OU DESINTEGRATION

Cet essai se fait sur 6 comprimés et est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger en milieu liquide (eau) dans le temps prescrit. La désintégration est considérée comme atteinte lorsqu'il ne reste plus de résidu sur la grille de l'appareil.

L'appareillage ou délitomètre « Pharmatest » comprend :

- Un panier spécial cylindrique comportant 6 tubes cylindriques en verre maintenus verticaux par une tige métallique.
- Un bêcher de 1 litre contenant d'eau,
- Un dispositif thermostatique capable de maintenir la température de l'eau à 37°C,
- Un dispositif destiné à imprimer au panier plongé dans l'eau un mouvement alternatif vertical d'amplitude comprise entre 50 et 60 mm, à une fréquence constante de 28-32 cycles / mn

Introduire un comprimé dans chaque tube cylindrique. Plonger le panier cylindrique dans le bêcher rempli d'eau à $37^{\circ}\pm0,5^{\circ}\text{C}$ et démarrer l'agitation.

Normes : le temps de désintégration doit être inférieur ou égal à 30minutes.

IV7. IDENTIFICATION ET DOSAGE DES PRINCIPES ACTIFS

Trois molécules sont identifiées et dosées à partir des méthodes de la Pharmacopée Américaine (USP) qui ont été validées au laboratoire.

- Le Norgestrel (N)
- L’Ethinylestradiol (EE)
- Le Lévonogestrel (L)

Toutes les méthodes ont été validées et pour chaque échantillon analysé, trois tests ont été réalisés et une moyenne a été obtenue.

1) NORGESTREL

a) IDENTIFICATION

Elle a été faite par spectrophotométrie UV-visible à 267 nm en comparant les spectres maximum d'absorption des échantillons analysés, à ceux de la substance de référence.

b) DOSAGE

Préparation de la solution étalon :

Mettre une quantité exactement pesée de 30 mg de Norgestrel(N) dans 30 ml d'un mélange alcool/eau (9/1).

Agiter jusqu'à dissolution complète. On obtient une solution mère de concentration connue de 1mg /ml.

Pipeter exactement 0,5 ml de cette solution et les transférer dans une fiole de 50ml.

Compléter au volume à l'aide du mélange alcool/eau. On obtient la solution étalon de concentration égale à :

$$C = 0,01 \text{ mg / ml} .$$

Préparation de l'échantillon Ovrette® :

Mettre une quantité, pesée précisément, équivalente à environ 500 μg de (N), dans un bécher.

Ajouter 5 ml d'eau et agiter mécaniquement pendant 10 minutes.

Filtrer, et transférer le filtrat dans une ampoule à décanter de 30 ml.

Extraire avec 3 fois 5 ml de chloroforme, en agitant vigoureusement pendant une minute à chaque fois, et récupérer les extraits chloroformiques dans un ballon préalablement rincé avec du chloroforme.

Ajouter 1 ml d'acide chlorhydrique dilué (1/12), à la phase aqueuse et extraire avec 4 fois 5 ml de chloroforme.

Evaporer à sec le contenu du ballon au bain-marie et à l'aide d'un courant d'air. Reprendre le résidu avec un mélange alcool/eau (9/1) et le mettre dans une fiole de 50 ml.

Compléter au volume, et lire la densité optique (DO) de la solution obtenue au spectrophotomètre UV à une longueur d'onde de 267 nm en utilisant le mélange alcool/eau (9/1) comme blanc.

Préparation de l'échantillon Lofemenal ® :

Mettre une quantité, pesée précisément, équivalente à environ 500 µg de (N), dans une fiole de 50 ml.

Ajouter 5 ml d'eau et agiter mécaniquement pendant 10 minutes.

Compléter au volume avec de l'alcool éthylique.

Filtrer et lire la densité optique (DO) de la solution échantillon obtenue, à une longueur d'onde de 267 nm, en utilisant le mélange alcool/eau comme blanc.

Calculer la quantité Q de Norgestrel par comprimé en utilisant la formule :

$$Quantité = \frac{Doéch.}{Dost.} \times \frac{C}{Pe} \times V \times PM$$

Do éch. : Densité optique échantillon

Do st. : Densité optique standard

C : Concentration de la solution étalon

Pe : Prise d'essai en mg

V : Volume de la solution échantillon

PM : poids moyen du comprimé

2) LEVONORGESTREL ET ETHINYLOESTRADIOL

a) IDENTIFICATION

Elle se fait par HPLC par comparaison des temps de rétention des deux pics majeurs du chromatogramme de la solution échantillon correspondant à ceux du lévonorgestrel (L) et de l'éthynyloestradiol (EE) avec les solutions étalon des mêmes produits.

b) DOSAGE

Le dosage en même temps que l'identification se font se font à l'aide d'une chaîne HPLC JASCO qui est constitué de :

- Une pompe programmable AS 980
- Un dégazeur GASTORR GT 103
- Un formeur de gradient LG 980
- Un détecteur multilongueur d'ondes MD910
- Un détecteur fluorimétrique FP910
- Un ordinateur intégrateur DP L910
- Une imprimante DESKJET 660C

Conditions opératoires :

- Détecteur UV : λ : 200nm, 215 nm et 240 nm
- Colonne : C 8, particules de 5 à 7 μm de diamètre 4,5 mn/15 cm
- Température ambiante
- Débit : 1 ml/mn
- Volume d'injection : 50 μl
- Phase mobile : acétonitrile/méthanol/eau (350/150/450) ;

Préparation de la phase mobile :

Préparer un mélange contenant :

- 350 ml d'acétonitrile
- 150 ml de méthanol
- 450 ml d'eau

Préparation de la solution étalon d'éthynyloestradiol :

- Mettre dans une fiole de 50 ml une prise d'essai exactement pesée ,d' environ 50mg.
- Ajouter 10ml d'un mélange eau/alcool (9/1) et dissoudre à l'aide d'un agitateur magnétique jusqu'à dissolution compléte.
- Compléter au volume à l'aide de la phase mobile : on obtient une solution mère de concentration connue de 1mg/ml.

Transférer 0.5ml de cette solution dans une fiole de 100ml. Diluer au volume à l'aide de la phase de la phase mobile : on obtient une solution étalon de concentration connue :

$$C=5\mu\text{g/ml}$$

Préparation de la solution étalon de lévonorgestrel :

- Mettre dans une fiole de 100ml, une prise d'essai exactement pesée d'environ 50mg.
- Ajouter 10ml d'un mélange eau/alcool (9/1) et dissoudre à l'aide d'un agitateur magnétique jusqu'à dissolution complète.
- Compléter au volume, à l'aide de la phase mobile et agiter : une solution obtient une solution mère de concentration égale à 0,5mg/ml.
- Transférer 1ml de cette solution dans une fiole de 25ml. Diluer au volume à l'aide la phase mobile : on obtient une solution étalon de concentration connue :

$$C=20\mu\text{g/ml.}$$

Préparation de la solution échantillon contenant le lévonorgestrel (L) et l'éthynyloestradiol (EE) :

Mettre un nombre de comprimés équivalents à environ 0,25 mg d'EE dans une fiole de 50ml.

Ajouter 10ml de la phase mobile et agiter à l'aide d'un agitateur magnétique pendant 20 mn.

Ajuster au volume avec la phase mobile, et filtrer sous vide avec une membrane de 0,45 μ , et utiliser le filtrat.

Calculer la quantités, en mg de (L) et d'(EE) respectivement, dans le comprimé et dans la solution échantillon par la formule :

$$Q = \frac{A_{\text{éch..}}}{A_{\text{ét.}}} \times \frac{C}{P_e} \times V \times PM$$

A éch : Aire échantillon

A ét : Aire étalon

V : Volume de l'échantillon

PM : Poids moyen d'un comprimé

C : Concentration de la solution étalon

Pe : Poids de la prise d'essai

V. PRESENTATION DES RESULTATS

Tableau II : Aspect

Ovrette	Ce sont de petits comprimés jaune or, ronds, légèrement bombés sur les deux faces, d'épaisseur lisse, portant le numéro 62 sur l'une des faces, et sur l'autre face, le nom du laboratoire de fabrication (Wyeth). Ils sont présentés en plaquettes de 28 comprimés.
Lofemenal	Ce sont des comprimés blancs, lisses, légèrement bombés sur les deux faces, d'épaisseur lisse, portant le numéro 78 sur l'une des faces, et sur l'autre face, le nom du laboratoire de fabrication, (Wyeth). Ils sont présentés en plaquettes de 21 comprimés, accompagnés de 7 comprimés bruns de fumarate de fer.
Neogynon	Ce sont de petits comprimés de couleur brique, lisses ,brillants, dragéifiés ,légèrement bombés sur les deux faces. Ils se présentent en plaquettes de 21 comprimés, accompagnés de 7 comprimés, de même couleur, plus foncés et plus gros de fumarate de fer
Adepal	Comprimés de forme pilulaire, de couleur blanche, de teinte uniforme et sans marbrure
Adepal	Comprimés de forme pilulaire, de couleur rose orangé, de teinte uniforme et sans marbrure

Tous les comprimés sont conformes aux spécifications des Pharmacopées.

Tableau III : Poids Moyen et Uniformité de Masse (OVRETTE®)

	N° Ech.	Provenance	Lot N°	PM (g)	Uniformité de masse	Normes	Appréciation
1	1	H.A.L.D.	9018306	0,0441	90%	>90%	<i>Non Conforme</i>
2	2	H.P.D.	9986807	0,04050	90%	>90%	<i>Non Conforme</i>
3	3	A.Ndao	9996804	0,0442	45%	>90%	<i>Non Conforme</i>
4	4	A.S B.E.F	9986802	0,045	95%	>90%	Conforme
5	5	G.Kamara	9008495	0,0432	70%	>90%	<i>Non Conforme</i>
6	6	G. Lahoud	9018306	0,0459	70%	>90%	<i>Non Conforme</i>
7	7	Bourguiba	9018306	0,0460	35%	>90%	<i>Non Conforme</i>
8	8	H.L.M	9018306	0,0432	80%	>90%	<i>Non Conforme</i>
9	9	N. Choucair	9018306	0,0441	85%	>90%	<i>Non Conforme</i>
10	10	Kh.Yalla	9018307	0,0439	70%	>90%	<i>Non Conforme</i>
11	11	Norade	9018307	0,0458	30%	>90%	<i>Non Conforme</i>
12	12	Camberène	9008495	0,0451	80%	>90%	<i>Non Conforme</i>
13	13	P.M. Senghor	9086807	0,0460	70%	>90%	<i>Non Conforme</i>
14	14	C.. Ouakam	9076807	0,0451	70%	>90%	<i>Non Conforme</i>
15	15	Diamalaye	9996804	0,0442	60%	>90%	<i>Non Conforme</i>
16	16	Mermoz	9976807	0,0452	70%	>90%	<i>Non Conforme</i>
17	19	Fass	9986807	0,0451	85%	>90%	<i>Non Conforme</i>
18	20	P.M.I	9996804	0,0480	70%	>90%	<i>Non Conforme</i>
19	21	C. Roi Baudouin	9018306	0,0441	85%	>90%	<i>Non Conforme</i>
20	24	Wakhinane	9018306	0,046	45%	>90%	<i>Non Conforme</i>
21	25	C.Kh. Rassoul	9008495	0,045	75%	>90%	<i>Non Conforme</i>
22	26	Diameguéne	9008770	0,0431	70%	>90%	<i>Non Conforme</i>
23	28	Taïf	9986807	0,0452	70%	>90%	<i>Non Conforme</i>
24	29	C. Dominique	9818306	0,0489	75%	>90%	<i>Non Conforme</i>
25	30	Guinaw Rail	9996804	0,046	90%	>90%	<i>Non Conforme</i>
26	32	Municipale II	9018306	0,046	80%	>90%	<i>Non Conforme</i>
27	33	C. Y. Mbargane	9986807	0,0451	85%	>90%	<i>Non Conforme</i>
28	34	G. Mouride	9976807	0,046	95%	>90%	Conforme
29	35	Keury Souf	9976807	0,047	95%	>90%	Conforme
30	36	Cl. Minicipale	9976806	0,045	95%	>90%	Conforme
31	37	DIOURBEL	9976807	0,046	95%	>90%	Conforme
32	38	LOUGA	9976807	0,0480	95%	>90%	Conforme
33	39	KAOLACK	9008495	0,0469	75%	>90%	<i>Non Conforme</i>
34	40	St LOUIS	9008495	0,0440	75%	>90%	<i>Non Conforme</i>

26,5% conformes

73,5% non conformes

TABLEAU IV : Poids moyen et Uniformité de masse (LOFEMENAL®)

	N° Ech.	Provenance	Lot N°	PM (g)	Uniformité de masse	Appréciation
1	Ech. 1	H.A.L.D.	9018289	0,0972	85%	<i>Non Conforme</i>
2	Ech. 2	.H.P.D.	9988053	0,0991	100%	Conforme
3	Ech. 3	A.Ndao	9018289	0,1009	75%	<i>Non Conforme</i>
4	Ech. 4	AS BEF	9986802	0,1039	95%	Conforme
5	Ech. 5	G.Kamara	9986550	0,0963	85%	<i>Non Conforme</i>
6	Ech. 6	G. Lahoud	9018289	0,1001	75%	<i>Non Conforme</i>
7	Ech. 7	BOURGUIBA	9018289	0,0981	90%	Conforme
8	Ech. 8	HLM	9008705	0,102	75%	<i>Non Conforme</i>
9	Ech. 9	N. CHOUCAIR	9018289	0,1010	85%	<i>Non Conforme</i>
10	Ech. 12	CAMBERENE	9018289	0,0991	95%	Conforme
11	Ech. 13	P.M. Senghor	9018289	0,1002	75%	<i>Non Conforme</i>
12	Ech. 14	C.S. OUAKAM	9988233	0,100	70%	<i>Non Conforme</i>
13	Ech. 15	DIAMALAYE	9986550	0,1029	85%	<i>Non Conforme</i>
14	Ech. 16	MERMOZ	9018289	0,0991	80%	<i>Non Conforme</i>
15	Ech. 17	I.H.S.	9008536	5,58	95%	Conforme
16	Ech. 18	Sandial	9988053	5,56	100%	Conforme
17	Ech. 20	P.M.I	9018289	0,101	90%	Conforme
18	Ech. 21	C..Roi Baudoin	9080536	0,1029	100%	Conforme
19	Ech. 22	D. RAHMAN	9008536	0,1008	75%	<i>Non Conforme</i>
20	Ech. 23	P.Ass . U. 4	9008536	0,101	75%	<i>Non Conforme</i>
21	Ech. 24	WAKHINANE	9976585	0,1021	85%	<i>Non Conforme</i>
22	Ech. 25	C.KH. Rassoul	9018289	0,1001	95%	Conforme
23	Ech. 26	Diameguéne	9008705	0,100	90%	Conforme
24	Ech. 27	Fass Mbao	9018289	0,100	85%	<i>Non Conforme</i>
25	Ech. 28	TAÏF	9008705	0,1057	85%	<i>Non Conforme</i>
26	Ech. 29	C. Dominique	9018289	0,1057	85%	<i>Non Conforme</i>
27	Ech. 30	Guinaw Rail	9018289	0,102	85%	<i>Non Conforme</i>
28	Ech. 31	Deggo	9018289	0,1011	90%	Conforme
29	Ech. 32	Municipale II	9018289	0,100	90%	Conforme
30	Ech. 33	C. Y. Mbargane	9018289	0,101	85%	<i>Non Conforme</i>
31	Ech. 34	G. MOURIDE	9018289	0,101	65%	<i>Non Conforme</i>
32	Ech. 35	Keury Souf	9018289	0,0982	85%	<i>Non Conforme</i>
33	Ech. 37	DIOURBEL	9986550	0,101	100%	Conforme
34	Ech. 38	LOUGA	9008536	0,1001	100%	Conforme
35	Ech. 39	KAOLACK	9988233	0,101	95%	Conforme
36	Ech. 40	St LOUIS	9018289	0,104	75%	<i>Non Conforme</i>

Normes : $\geq 90\%$

41,67% conformes

58,33% non conformes

TABLEAU V : Poids moyen et Uniformité de masse (NEOGYNON®)

	N° Ech.	Provenance	Lot N°	PM (g)	Uniformité de masse	Appréciation
1	Ech. 3	A.Ndao	023 B	0,0957	50%	<i>Non Conforme</i>
2	Ech. 5	G.Kamara	023 B	0,0903	50%	<i>Non Conforme</i>
3	Ech. 7	BOURGUIBA	38	0,0981	90%	<i>Non Conforme</i>
4	Ech. 9	N. Choucair	023 B	0,0966	40%	<i>Non Conforme</i>
5	Ech. 11	Norade	023 B	0,0947	45%	<i>Non Conforme</i>
6	Ech. 12	Camberène	023 B	0,0991	95%	Conforme
7	Ech. 15	Diamalaye	37	0,0851	35%	<i>Non Conforme</i>
8	Ech. 20	P.M.I	023 B	0,0908	55%	<i>Non Conforme</i>
9	Ech. 21	C..Roi Baudouin	023 B	0,0853	40%	<i>Non Conforme</i>
10	Ech. 22	D. Rahman	023 B	0,0883	45%	<i>Non Conforme</i>
11	Ech. 24	Wakhinane	023 B	0,0882	45%	<i>Non Conforme</i>
12	Ech. 25	C.Kh. Rassoul	023 B	0,0892	45%	<i>Non Conforme</i>
13	Ech. 27	Fass Mbao	37	0,0894	30%	<i>Non Conforme</i>
14	Ech. 28	Taïf	37	0,0883	40%	<i>Non Conforme</i>
15	Ech. 29	C. Dominique	023 B	0,0886	55%	<i>Non Conforme</i>
16	Ech. 33	C. Y. Mbargane	023 B	0,0879	40%	<i>Non Conforme</i>
17	Ech. 34	G. Mouride	37	0,0898	40%	<i>Non Conforme</i>
18	Ech. 35	Keury Souf	023 B	0,0982	35%	<i>Non Conforme</i>
19	Ech. 37	DIOURBEL	023 B	0,0913	50%	<i>Non Conforme</i>
20	Ech. 39	KAOLACK	023 B	0,0882	60%	<i>Non Conforme</i>
21	Ech. 40	St LOUIS	023 B	0,0892	55%	<i>Non Conforme</i>

Normes : $\geq 90\%$

4,77% conformes

95,23% non conformes

TABLEAU VI : DIMENSIONS (OVRETTE®)

	N°Ech.	Provenance	Lot N°	Diamètre Moyen (mm)	Epaisseur Moyenne (mm)
1	Ech. 1	H.A.L.D.	9018306	4,77	2,30
2	Ech. 2	.H.P.D.	9986807	4,77	2,30
3	Ech. 3	A.Ndao	9996804	4,78	2,27
4	Ech. 4	AS BEF	9986802	4,77	2,29
5	Ech. 5	G.KAMARA	9008495	4,79	2,39
6	Ech. 6	G. LAHOUD	9018306	4,77	2,31
7	Ech. 7	BOURGUIBA	9018306	4,78	2,32
8	Ech. 8	HLM	9018306	4,76	2,30
9	Ech. 9	N. CHOUCAIR	9018306	4,78	2,29
10	Ech. 10	KH.YALLA	9018307	4,74	2,29
11	Ech. 11	NORADE	9018307	4,79	2,32
12	Ech. 12	CAMBERENE	9008495	4,77	2,31
13	Ech. 13	P.M. SENGHOR	9086807	4,74	2,29
14	Ech. 14	C.S. OUAKAM	9076807	4,76	2,33
15	Ech. 15	DIAMALAYE	9996804	4,78	2,29
16	Ech. 16	MERMOZ	9976807	4,77	2,59
17	Ech. 19	FASS	9986807	4,79	2,28
18	Ech. 20	P.M.I	9996804	4,75	2,27
19	Ech. 21	C.S. Roi Baudoin	9018306	4,69	2,22
20	Ech. 24	WAKHINANE	9018306	4,76	2,30
21	Ech. 25	C.KH. RASSOUL	9008495	4,75	2,29
22	Ech. 26	Diameguéne	9008770	4,73	2,20
23	Ech. 28	TAÏF	9986807	4,75	2,27
24	Ech. 29	C. Dominique	9818306	4,77	2,30
25	Ech. 30	Guinaw Rail	9996804	4,76	2,26
26	Ech. 32	Municipale II	9018306	4,77	2,29
27	Ech. 33	C. Y. Mbargane	9986807	4,77	2,29
28	Ech. 34	G. MOURIDE	9976807	4,77	2,32
29	Ech. 35	Keury Souf	9976807	4,78	2,33
30	Ech. 36	Cl. Minicipale	9976806	4,76	2,26
31	Ech. 37	DIOURBEL	9976807	4,76	2,26
32	Ech. 38	LOUGA	9976807	4,79	2,30
33	Ech. 39	KAOLACK	9008495	4,77	2,28
34	Ech. 40	St LOUIS	9008495	4,73	2,20

TABLEAU VII : DIMENSIONS (LOFEMENAL®)

	N° Ech.	Provenance	Lot N°	Diamètre Moyen (mm)	Epaisseur Moyenne (mm)
1	Ech. 1	H.A.L.D.	9018209	5,59	3,69
2	Ech. 2	.H.P.D.	9988053	5,57	3,67
3	Ech. 3	A.Ndao	9018289	5,59	3,68
4	Ech. 4	AS BEF	9986802	5,60	3,68
5	Ech. 5	G.KAMARA	9986550	5,57	3,75
6	Ech. 6	G. LAHOUD	9018289	5,53	3,71
7	Ech. 7	BOURGUIBA	9018289	5,59	3,69
8	Ech. 8	HLM	9008705	5,58	3,70
9	Ech. 9	N. CHOUCAIR	9018289	5,63	3,69
10	Ech. 12	CAMBERENE	9018289	5,64	3,70
11	Ech. 13	P.M. SENGHOR	9018289	5,58	3,70
12	Ech. 14	C.S. OUAKAM	9988233	5,58	3,79
13	Ech. 15	DIAMALAYE	9986550	5,59	3,72
14	Ech. 16	MERMOZ	9018289	5,59	3,72
15	Ech. 17	I.H.S.	9008536	5,58	3,75
16	Ech. 18	Sandial	9988053	5,56	3,68
17	Ech. 20	P.M.I	9018289	5,58	3,69
18	Ech. 21	C.S. Roi Baudoin	9080536	5,61	3,67
19	Ech. 22	D. RAHMAN	9008536	5,60	3,84
20	Ech. 23	P.ass. U. 4	9008536	5,60	3,70
21	Ech. 24	Wakhinane	9976585	5,58	3,69
22	Ech. 25	C.KH. Rassoul	9018289	5,59	3,72
23	Ech. 26	Diameguéne	9008705	5,59	3,71
24	Ech. 27	Fass Mbao	9018289	5,59	3,73
25	Ech. 28	Taif	9008705	5,59	3,73
26	Ech. 29	C. Dominique	9018289	5,52	3,64
27	Ech. 30	Guinaw Rail	9018289	5,57	3,65
28	Ech. 31	Deggo	9018289	5,57	3,68
29	Ech. 32	Municipale II	9018289	5,59	3,67
30	Ech. 33	C. Y. Mbargane	9018289	5,59	3,71
31	Ech. 34	G. MOURIDE	9018289	5,58	3,69
32	Ech. 35	Keury Souf	9018289	5,60	3,67
33	Ech. 37	DIOURBEL	9986550	5,59	3,71
34	Ech. 38	LOUGA	9008536	5,56	3,74
35	Ech. 39	KAOLACK	9988233	5,56	3,75
36	Ech. 40	St LOUIS	9018289	5,58	3,69

TABLEAU VIII : DIMENSIONS (NEOGYNON®)

	N° Ech.	Provenance	Lot N°	Diamètre Moyen (mm)	Epaisseur Moyenne (mm)
1	Ech. 3	A.Ndao	023 B	5,58	3,81
2	Ech. 5	G.Kamara	023 B	5,61	3,89
3	Ech. 7	BOURGUIBA	38	5,68	3,76
4	Ech. 9	N. Choucair	023 B	5,61	3,83
5	Ech. 11	Norade	023 B	5,59	3,80
6	Ech. 12	Camberène	023 B	5,59	3,86
7	Ech. 15	Diamalaye	37	5,58	3,71
8	Ech. 20	P.M.I	023 B	5,59	3,85
9	Ech. 21	C..Roi Baudouin	023 B	5,38	3,79
10	Ech. 22	D. Rahman	023 B	5,60	3,84
11	Ech. 24	Wakhinane	023 B	5,59	3,82
12	Ech. 25	C.Kh. Rassoul	023 B	5,59	3,81
13	Ech. 27	Fass Mbao	37	5,64	3,77
14	Ech. 28	Taïf	37	5,61	3,73
15	Ech. 29	C. Dominique	023 B	5,59	3,84
16	Ech. 33	C. Y. Mbargane	023 B	5,59	3,84
17	Ech. 34	G. Mouride	37	5,60	3,72
18	Ech. 35	Keury Souf	023 B	5,61	3,85
19	Ech. 37	DIOURBEL	023 B	5,59	3,82
20	Ech. 39	KAOLACK	023 B	5,65	3,73
21	Ech. 40	St LOUIS	023 B	5,64	3,77

TABLEAU IX : HUMIDITE RESIDUELLE (OVRETTE®)

	N°Ech.	Provenance	Lot N°	Humidité Résiduelle	Appréciation
1	Ech. 1	H.A.L.D.	9018306	4,68%	conforme
2	Ech. 2	.H.P.D.	9986807	3,73%	Conforme
3	Ech. 3	A.Ndao	9996804	5,11%	<i>Non Conforme</i>
4	Ech. 4	AS BEF	9986802	3,83%	conforme
5	Ech. 5	G.Kamara	9008495	3,98%	conforme
6	Ech. 6	G. Lahoud	9018306	4,16%	conforme
7	Ech. 7	Bourguiba	9018306	5,22%	<i>Non Conforme</i>
8	Ech. 8	HLM	9018306	6,05%	<i>Non Conforme</i>
9	Ech. 9	N. Choucair	9018306	4,17%	Conforme
10	Ech. 10	KH.Yalla	9018307	4,46%	Conforme
11	Ech. 11	Norade	9018307	4,45%	Conforme
12	Ech. 12	Cambérène	9008495	3,12%	Conforme
13	Ech. 13	P.M. Senghor	9086807	6,62%	<i>Non Conforme</i>
14	Ech. 14	C.S. Ouakam	9076807	5,88%	<i>Non Conforme</i>
15	Ech. 15	Diamalaye	9996804	5,79%	<i>Non Conforme</i>
16	Ech. 16	Mermoz	9976807	4,15%	Conforme
17	Ech. 19	Fass	9986807	4,27%	Conforme
18	Ech. 20	P.M.I	9996804	4,10%	Conforme
19	Ech. 21	C. Roi Baudoin	9018306	7,52%	<i>Non Conforme</i>
20	Ech. 24	Wakhinane	9018306	9,34%	<i>Non Conforme</i>
21	Ech. 25	C.K. Rassoul	9008495	6,06%	<i>Non Conforme</i>
22	Ech. 26	Diameguéne	9008770	3,65%	conforme
23	Ech. 28	Taif	9986807	5,31%	<i>Non Conforme</i>
24	Ech. 29	C. Dominique	9818306	6,74%	<i>Non Conforme</i>
25	Ech. 30	Guinaw Rail	9996804	4,18	Conforme
26	Ech. 32	Municipale II	9018306	5,36%	<i>Non Conforme</i>
27	Ech. 33	C. Y. Mbargane	9986807	4,38%	Conforme
28	Ech. 34	G. Mouride	9976807	5,23%	<i>Non Conforme</i>
29	Ech. 35	Keury Souf	9976807	5,32%	<i>Non Conforme</i>
30	Ech. 36	Cl. Minicipale	9976806	4,29%	Conforme
31	Ech. 37	DIOURBEL	9976807	6,01%	<i>Non Conforme</i>
32	Ech. 38	LOUGA	9976807	6,34%	<i>Non Conforme</i>
33	Ech. 39	KAOLACK	9008495	7,98%	<i>Non Conforme</i>
34	Ech. 40	St LOUIS	9008495	6 .01%	<i>Non Conforme</i>

Normes : $\leq 5\%$

47,06% conformes

52,94% non conformes

TABLEAU X : HUMIDITE RESIDUELLE (LOFEMENAL®)

	N° Ech.	Provenance	Lot N°	Humidité Résiduelle	Appréciations
1	Ech. 1	H.A.L.D.	9018289	5,80%	<i>Non conforme</i>
2	Ech. 2	.H.P.D.	9988053	6,18%	<i>Non conforme</i>
3	Ech. 3	A.Ndao	9018289	4,65%	Conforme
4	Ech. 4	AS BEF	9986802	5,57%	<i>Non conforme</i>
5	Ech. 5	G.Kamara	9986550	4,50%	Conforme
6	Ech. 6	G. Lahoud	9018289	5,00%	<i>Non conforme</i>
7	Ech. 7	Bourguiba	9018289	6,17%	<i>Non conforme</i>
8	Ech. 8	HLM	9008705	5,91%	<i>Non conforme</i>
9	Ech. 9	N. Choucair	9018289	3,68%	Conforme
10	Ech. 12	Cambérene	9018289	5,19%	<i>Non conforme</i>
11	Ech. 13	PM.Senghor	9018289	5,50%	<i>Non conforme</i>
12	Ech. 14	C.S. Ouakam	9988233	4,92%	conforme
13	Ech. 15	Diamalaye	9986550	6,47%	<i>Non conforme</i>
14	Ech. 16	Mermoz	9018289	5,73%	<i>Non conforme</i>
15	Ech. 17	I.H.S.	9008536	5,49%	<i>Non conforme</i>
16	Ech. 18	Sandial	9988053	3,86%	Conforme
17	Ech. 20	P.M.I	9018289	5,10%	<i>Non conforme</i>
18	Ech. 21	C. Roi Baudoin	9008536	6,33%	<i>Non conforme</i>
19	Ech. 22	D. Rahman	9008536	6,84%	<i>Non conforme</i>
20	Ech. 23	P.Ass . U. 4	9008536	6,57%	<i>Non conforme</i>
21	Ech. 24	Wakhinane	9976585	6,40%	<i>Non conforme</i>
22	Ech. 25	C.K. Rassoul	9018289	5,60%	<i>Non conforme</i>
23	Ech. 26	Diameguéne	9008705	5,36%	<i>Non conforme</i>
24	Ech. 27	Fass Mbao	9018289	4,96%	Conforme
25	Ech. 28	Taif	9008705	4,37%	<i>Conforme</i>
26	Ech. 29	C. Dominique	9018289	6,35%	<i>Non conforme</i>
27	Ech. 30	Guinaw Rail	9018289	4,81%	conforme
28	Ech. 31	Deggo	9018289	6,65%	<i>Non conforme</i>
29	Ech. 32	Municipale II	9018289	5,19%	<i>Non conforme</i>
30	Ech. 33	C. Y. Mbargane	9018289	6,05%	<i>Non conforme</i>
31	Ech. 34	G. MOURIDE	9018289	6,23%	<i>Non conforme</i>
32	Ech. 35	Keury Souf	9018289	5,81%	<i>Non conforme</i>
33	Ech. 37	DIOURBEL	9986550	6,42%	<i>Non conforme</i>
34	Ech. 38	LOUGA	9008536	6,23%	<i>Non conforme</i>
35	Ech. 39	KAOLACK	9988233	8,03%	<i>Non conforme</i>
36	Ech. 40	St LOUIS	9018289	6,66%	<i>Non conforme</i>

Normes : $\leq 5\%$

22,22% conformes

77,78% non conformes

TABLEAU XI : HUMIDITE RESIDUELLE (NEOGYNON®)

	N° Ech.	Provenance	Lot N°	Humidité Résiduelle	Appréciations
1	Ech. 3	A.Ndao	023 B	5,57%	<i>Non conforme</i>
2	Ech. 5	G.Kamara	023 B	5,10%	<i>Non conforme</i>
3	Ech. 7	BOURGUIBA	38	6,17%	<i>Non conforme</i>
4	Ech. 9	N. Choucair	023 B	4,97%	conforme
5	Ech. 11	Norade	023 B	4,51%	conforme
6	Ech. 12	Camberène	023 B	5,71%	<i>Non conforme</i>
7	Ech. 15	Diamalaye	37	4,68%	conforme
8	Ech. 20	P.M.I	023 B	4,99%	Conforme
9	Ech. 21	C..Roi Baudouin	023 B	5,78%	<i>Non conforme</i>
10	Ech. 22	D. Rahman	023 B	5,61%	<i>Non conforme</i>
11	Ech. 24	Wakhinane	023 B	6,18%	<i>Non conforme</i>
12	Ech. 25	C.Kh. Rassoul	023 B	5,40%	<i>Non conforme</i>
13	Ech. 27	Fass Mbao	37	4,74%	conforme
14	Ech. 28	Taïf	37	6,49%	<i>Non conforme</i>
15	Ech. 29	C. Dominique	023 B	6,68%	<i>Non conforme</i>
16	Ech. 33	C. Y. Mbargane	023 B	4,16%	conforme
17	Ech. 34	G. Mouride	37	5,65%	<i>Non conforme</i>
18	Ech. 35	Keury Souf	023 B	5,74%	<i>Non conforme</i>
19	Ech. 37	DIOURBEL	023 B	5,41%	<i>Non conforme</i>
20	Ech. 39	KAOLACK	023 B	6,18%	<i>Non conforme</i>
21	Ech. 40	St LOUIS	023 B	6,51%	<i>Non conforme</i>

Normes : $\leq 5\%$

28,57% conformes

71,43% non conformes

TABLEAU XII: DELITEMENT (OVRETTE®)

	N°Ech.	Provenance	Lot N°	Temps de délitement	Appréciation
1	Ech. 1	H.A.L.D.	9018306	15 s	conforme
2	Ech. 2	.H.P.D.	9986807	15 s	conforme
3	Ech. 3	A.Ndao	9996804	12 s	conforme
4	Ech. 4	AS BEF	9986802	12 s	conforme
5	Ech. 5	G.Kamara	9008495	9 s	conforme
6	Ech. 6	G. Lahoud	9018306	26 s	conforme
7	Ech. 7	Bourguiba	9018306	10 s	conforme
8	Ech. 8	HLM	9018306	10 s	conforme
9	Ech. 9	N. Choucair	9018306	11 s	conforme
10	Ech. 10	KH.Yalla	9018307	9 s	conforme
11	Ech. 11	Norade	9018307	10 s	conforme
12	Ech. 12	Cambéréne	9008495	9 s	conforme
13	Ech. 13	P.M. Senghor	9086807	26 s	conforme
14	Ech. 14	C.S. Ouakam	9076807	30 s	conforme
15	Ech. 15	Diamalaye	9996804	30 s	conforme
16	Ech. 16	Mermoz	9976807	1 mn 52 s	conforme
17	Ech. 19	Fass	9986807	7 s	conforme
18	Ech. 20	P.M.I	9996804	12 s	conforme
19	Ech. 21	C. Roi Baudoin	9018306	7 s	conforme
20	Ech. 24	Wakhinane	9018306	9 s	conforme
21	Ech. 25	C.K. Rassoul	9008495	9 s	conforme
22	Ech. 26	Diameguéne	9008770	10 s	conforme
23	Ech. 28	Taif	9986807	11 s	conforme
24	Ech. 29	C. Dominique	9818306	9 s	conforme
25	Ech. 30	Guinaw Rail	9996804	12 s	conforme
26	Ech. 32	Municipale II	9018306	8 s	conforme
27	Ech. 33	C. Y. Mbargane	9986807	8 s	conforme
28	Ech. 34	G. Mouride	9976807	9 s	conforme
29	Ech. 35	Keury Souf	9976807	7 s	conforme
30	Ech. 36	Cl. Minicipale	9976806	12 s	conforme
31	Ech. 37	DIOURBEL	9976807	11 s	conforme
32	Ech. 38	LOUGA	9976807	8 s	conforme
33	Ech. 39	KAOLACK	9008495	8 s	conforme
34	Ech. 40	St LOUIS	9008495	22 s	conforme

Normes : ≤ 15 min.

100% conformes

TABLEAU XIII : DELITEMENT (LOFEMENAL®)

	N° Ech.	Provenance	Lot N°	Temps de délitement	Appréciations
1	Ech. 1	H.A.L.D.	9018289	15 s	conforme
2	Ech. 2	.H.P.D.	9988053	15 s	conforme
3	Ech. 3	A.Ndao	9018289	16 s	conforme
4	Ech. 4	AS BEF	9986802	23 s	conforme
5	Ech. 5	G.Kamara	9986550	8 s	conforme
6	Ech. 6	G. Lahoud	9018289	12 s	conforme
7	Ech. 7	Bourguiba	9018289	14 s	conforme
8	Ech. 8	HLM	9008705	14 s	conforme
9	Ech. 9	N. Chouair	9018289	10 s	conforme
10	Ech. 12	Cambéréne	9018289	12 s	conforme
11	Ech. 13	PM.Senghor	9018289	10 s	conforme
12	Ech. 14	C.S. Ouakam	9988233	10 s	conforme
13	Ech. 15	Diamalaye	9986550	13 s	conforme
14	Ech. 16	Mermoz	9018289	13 s	conforme
15	Ech. 17	I.H.S.	9008536	12 s	conforme
16	Ech. 18	Sandial	9988053	9 s	conforme
17	Ech. 20	P.M.I	9018289	10 s	conforme
18	Ech. 21	C. Roi Baudoin	9008536	12 s	conforme
19	Ech. 22	D. Rahman	9008536	10 s	conforme
20	Ech. 23	P.Ass . U. 4	9008536	12 s	conforme
21	Ech. 24	Wakhinane	9976585	10 s	conforme
22	Ech. 25	C.K. Rassoul	9018289	10 s	conforme
23	Ech. 26	Diameguéne	9008705	12 s	conforme
24	Ech. 27	Fass Mbao	9018289	12 s	conforme
25	Ech. 28	Taif	9008705	13 s	conforme
26	Ech. 29	C. Dominique	9018289	11 s	conforme
27	Ech. 30	Guinaw Rail	9018289	11 s	conforme
28	Ech. 31	Deggo	9018289	13 s	conforme
29	Ech. 32	Municipale II	9018289	12 s	conforme
30	Ech. 33	C. Y. Mbargane	9018289	11 s	conforme
31	Ech. 34	G. MOURIDE	9018289	13 s	conforme
32	Ech. 35	Keury Souf	9018289	13 s	conforme
33	Ech. 37	DIOURBEL	9986550	15 s	conforme
34	Ech. 38	LOUGA	9008536	15 s	conforme
35	Ech. 39	KAOLACK	9988233	15 s	conforme
36	Ech. 40	St LOUIS	9018289	17 s	conforme

Normes : ≤ 15 min.

100% conformes

TABLEAU XIV : DELITEMENT (NEOGYNON®)

	N° Ech.	Provenance	Lot N°	Temps de délitement	Appréciations
1	Ech. 3	A.Ndao	023 B	10 mn 56 s	conforme
2	Ech. 5	G.Kamara	023 B	6 mn 30 s	conforme
3	Ech. 7	BOURGUIBA	38	8 mn 57 s	conforme
4	Ech. 9	N. Chouair	023 B	10 mn 00 s	conforme
5	Ech. 11	Norade	023 B	9 mn 50 s	conforme
6	Ech. 12	Camberène	023 B	9 mn 30 s	conforme
7	Ech. 15	Diamalaye	37	7 mn 51 s	conforme
8	Ech. 20	P.M.I	023 B	9 mn 50 s	conforme
9	Ech. 21	C..Roi Baudouin	023 B	9 mn 45 s	conforme
10	Ech. 22	D. Rahman	023 B	8 mn 21 s	conforme
11	Ech. 24	Wakhinane	023 B	7 mn 56 s	conforme
12	Ech. 25	C.Kh. Rassoul	023 B	8 mn 57 s	conforme
13	Ech. 27	Fass Mbao	37	9 mn 38 s	conforme
14	Ech. 28	Taïf	37	8 mn 17 s	conforme
15	Ech. 29	C. Dominique	023 B	9 mn 4 s	conforme
16	Ech. 33	C. Y. Mbargane	023 B	7 mn 46 s	conforme
17	Ech. 34	G. Mouride	37	9 mn 8 s	conforme
18	Ech. 35	Keury Souf	023 B	7 mn 43 s	conforme
19	Ech. 37	DIOURBEL	023 B	7 mn 50 s	conforme
20	Ech. 39	KAOLACK	023 B	8 mn 30 s	conforme
21	Ech. 40	St LOUIS	023 B	9 mn 05 s	conforme

Normes : ≤ 15 min.

100% conformes

TABLEAU XV : FRIABILITE (OVRETTE®)

	N°Ech.	Provenance	Lot N°	Effritement	Appréciation
1	Ech. 1	H.A.L.D.	9018306	2,310%	<i>Non conforme</i>
2	Ech. 2	.H.P.D.	9986807	0,840%	conforme
3	Ech. 3	A.Ndao	9996804	0,564%	conforme
4	Ech. 4	AS BEF	9986802	0,500%	Conforme
5	Ech. 5	G.Kamara	9008495	0,488%	Conforme
6	Ech. 6	G. Lahoud	9018306	0,430%	Conforme
7	Ech. 7	Bourguiba	9018306	0,460%	Conforme
8	Ech. 8	HLM	9018306	0,550%	Conforme
9	Ech. 9	N. Choucair	9018306	0,520%	Conforme
10	Ech. 10	KH.Yalla	9018307	5,600%	<i>Non conforme</i>
11	Ech. 11	Norade	9018307	0,389%	Conforme
12	Ech. 12	Cambérène	9008495	0,567%	Conforme
13	Ech. 13	P.M. Senghor	9086807	0,478%	Conforme
14	Ech. 14	C.S. Ouakam	9076807	0,564%	Conforme
15	Ech. 15	Diamalaye	9996804	0,656%	Conforme
16	Ech. 16	Mermoz	9976807	0,526%	Conforme
17	Ech. 19	Fass	9986807	0,512 %	Conforme
18	Ech. 20	P.M.I	9996804	0,714 %	Conforme
19	Ech. 21	C. Roi Baudoïn	9018306	0,453 %	Conforme
20	Ech. 24	Wakhinane	9018306	0,418 %	Conforme
21	Ech. 25	C.K. Rassoul	9008495	0,760 %	Conforme
22	Ech. 26	Diameguéne	9008770	0,783 %	Conforme
23	Ech. 28	Taïf	9986807	0,660 %	Conforme
24	Ech. 29	C. Dominique	9818306	0,457 %	Conforme
25	Ech. 30	Guinaw Rail	9996804	0,649 %	Conforme
26	Ech. 32	Municipale II	9018306	1,270 %	<i>Non conforme</i>
27	Ech. 33	C. Y. Mbargane	9986807	0,603 %	Conforme
28	Ech. 34	G. Mouride	9976807	0,484 %	Conforme
29	Ech. 35	Keury Souf	9976807	0,538 %	Conforme
30	Ech. 36	Cl. Minicipale	9976806	0,621 %	Conforme
31	Ech. 37	DIOURBEL	9976807	0,651 %	Conforme
32	Ech. 38	LOUGA	9976807	0,569 %	Conforme
33	Ech. 39	KAOLACK	9008495	0,673 %	Conforme
34	Ech. 40	St LOUIS	9008495	0,843 %	conforme

Normes : $\leq 1\%$

91,17% conformes

8,83% non conformes

TABLEAU XVI : FRIABILITE (LOFEMENAL®)

	N° Ech.	Provenance	Lot N°	Effritement	Appréciations
1	Ech. 1	H.A.L.D.	9018289	0,363 %	conforme
2	Ech. 2	.H.P.D.	9988053	0,510 %	Conforme
3	Ech. 3	A.Ndao	9018289	0,400 %	Conforme
4	Ech. 4	AS BEF	9986802	0,374 %	Conforme
5	Ech. 5	G.Kamara	9986550	0,264 %	Conforme
6	Ech. 6	G. Lahoud	9018289	0,423 %	Conforme
7	Ech. 7	Bourguiba	9018289	0,458 %	Conforme
8	Ech. 8	HLM	9008705	0,471 %	Conforme
9	Ech. 9	N. Choucair	9018289	0,540 %	Conforme
10	Ech. 12	Cambéréne	9018289	0,462 %	Conforme
11	Ech. 13	PM.Senghor	9018289	0,305 %	Conforme
12	Ech. 14	C.S. Ouakam	9988233	0,215 %	Conforme
13	Ech. 15	Diamalaye	9986550	0,342 %	Conforme
14	Ech. 16	Mermoz	9018289	0,354 %	Conforme
15	Ech. 17	I.H.S.	9008536	5,603 %	Conforme
16	Ech. 18	Sandial	9988053	0,434 %	Conforme
17	Ech. 20	P.M.I	9018289	0,466 %	Conforme
18	Ech. 21	C. Roi Baudoin	9008536	0,530 %	Conforme
19	Ech. 22	D. Rahman	9008536	0,436 %	Conforme
20	Ech. 23	P.Ass . U. 4	9008536	5,550 %	<i>Non conforme</i>
21	Ech. 24	Wakhinane	9976585	0,308 %	Conforme
22	Ech. 25	C.K. Rassoul	9018289	0,580 %	Conforme
23	Ech. 26	Diameguéne	9008705	0,295 %	Conforme
24	Ech. 27	Fass Mbao	9018289	0,435 %	Conforme
25	Ech. 28	Taif	9008705	0,468 %	Conforme
26	Ech. 29	C. Dominique	9018289	0,435 %	Conforme
27	Ech. 30	Guinaw Rail	9018289	0,461 %	Conforme
28	Ech. 31	Deggo	9018289	0,427 %	Conforme
29	Ech. 32	Municipale II	9018289	0,452 %	Conforme
30	Ech. 33	C. Y. Mbargane	9018289	0,515 %	Conforme
31	Ech. 34	G. MOURIDE	9018289	0,429 %	Conforme
32	Ech. 35	Keury Souf	9018289	0,493 %	Conforme
33	Ech. 37	DIOURBEL	9986550	0,258 %	Conforme
34	Ech. 38	LOUGA	9008536	0,536 %	Conforme
35	Ech. 39	KAOLACK	9988233	0,355 %	Conforme
36	Ech. 40	St LOUIS	9018289	0,507 %	conforme

Normes : $\leq 1\%$

97,23% conformes

2,77% non conformes

TABLEAU XVII : Teneur en norgestrel (OVRETTE®)

	N°Ech.	Provenance	Lot N°	Péremption	Q mg/cp	Appréciation
1	Ech. 1	H.A.L.D.	9018306	03 2006	0,0534	<i>Non conforme</i>
2	Ech. 2	.H.P.D.	9986807	06 2003	0,0345	<i>Non conforme</i>
3	Ech. 3	A.Ndao	9996804	09 2004	0,044	<i>Non conforme</i>
4	Ech. 4	AS BEF	9986802	02 2003	0,0432	<i>Non conforme</i>
5	Ech. 5	G.Kamara	9008495	05 2005	0,0519	<i>Non conforme</i>
6	Ech. 6	G. Lahoud	9018306	03 2006	0,0393	<i>Non conforme</i>
7	Ech. 7	Bourguiba	9018306	03 2006	0,037	<i>Non conforme</i>
8	Ech. 8	HLM	9018306	03 2006	0,0335	<i>Non conforme</i>
9	Ech. 9	N. Choucair	9018306	03 2006	0,0328	<i>Non conforme</i>
10	Ech. 10	KH.Yalla	9018307	03 2006	0,0643	<i>Non conforme</i>
11	Ech. 11	Norade	9018307	03 2006	0,0344	<i>Non conforme</i>
12	Ech. 12	Cambéréne	9008495	05 2005	0,0341	<i>Non conforme</i>
13	Ech. 13	P.M. Senghor	9086807	06 2003	0,0235	<i>Non conforme</i>
14	Ech. 14	C.S. Ouakam	9076807	08 2002	0,0367	<i>Non conforme</i>
15	Ech. 15	Diamalaye	9996804	09 2004	0,0203	<i>Non conforme</i>
16	Ech. 16	Mermoz	9976807	08 2002	0,0748	Conforme
17	Ech. 19	Fass	9986807	06 2003	0,0227	<i>Non conforme</i>
18	Ech. 20	P.M.I	9996804	09 2004	0,0293	<i>Non conforme</i>
19	Ech. 21	C. Roi Baudoin	9018306	03 2006	0,034	<i>Non conforme</i>
20	Ech. 24	Wakhinane	9018306	03 2006	0,0242	<i>Non conforme</i>
21	Ech. 25	C.K. Rassoul	9008495	05 2005	0,0277	<i>Non conforme</i>
22	Ech. 26	Diameguéne	9008770	05 2005	0,0384	<i>Non conforme</i>
23	Ech. 28	Taif	9986807	06 2003	0,0615	<i>Non conforme</i>
24	Ech. 29	C. Dominique	9818306	03 2006	0,0296	<i>Non conforme</i>
25	Ech. 30	Guinaw Rail	9996804	09 2004	0,0304	<i>Non conforme</i>
26	Ech. 32	Municipale II	9018306	03 2006	0,0295	<i>Non conforme</i>
27	Ech. 33	C. Y. Mbargane	9986807	06 2003	0,0327	<i>Non conforme</i>
28	Ech. 34	G. Mouride	9976807	08 2002	0,044	<i>Non conforme</i>
29	Ech. 35	Keury Souf	9976807	08 2002	0,0273	<i>Non conforme</i>
30	Ech. 36	Cl. Minicipale	9976806	08 2002	0,0392	<i>Non conforme</i>
31	Ech. 37	DIOURBEL	9976807	08 2002	0,0274	<i>Non conforme</i>
32	Ech. 38	LOUGA	9976807	08 2002	0,0615	<i>Non conforme</i>
33	Ech. 39	KAOLACK	9008495	05 2005	0,0399	<i>Non conforme</i>
34	Ech. 40	St LOUIS	9008495	05 2005	0,0429	<i>Non conforme</i>

2,94% conformes

97,065% non conformes

Q= quantité de norgestrel dosée par comprimés d’Ovrette ® (moyenne sur trois essais)

Normes Norgestrel dans l’Ovrette ® : $0,0675 \text{ mg} \leq Q \leq 0,0825 \text{ mg}$

Identification et dosage du Norgestrel étalon de concentration C = 0,01 mg par ml

DO ét = 0,14705

Identification et dosage de l'échantillon N° 16 : DO (267nm) = 0,1475

Identification et dosage de l'échantillon N° 20 DO = 0,0577

**TABLEAU XVIII : Teneur en norgestrel et en éthyloestradiol
(LOFEMENAL®)**

N° Ech.	Provenance	Lot N°	Péremption	Q1	Appréciations Norgestrel	Q2	Appréciations EE	Appréciations finale
Ech. 1	H.A.L.D.	9018289	03/06	0,236	<i>Non conf.</i>	0,0239	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 2	.H.P.D.	9988053	02/02	0,232	<i>Non conf.</i>	0,0257	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 3	A.Ndao	9018289	03/06	0,241	<i>Non conf.</i>	0,030	Conforme	<i>Non conf.</i>
Ech. 4	AS BEF	9986802	08/05	0,196	<i>Non conf.</i>	0,0272	Conforme	<i>Non conf.</i>
Ech. 5	G.Kamara	9986550	08/06	0,184	<i>Non conf.</i>	0,0247	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 6	G. Lahoud	9018289	03/06	0,161	<i>Non conf.</i>	0,0294	Conforme	<i>Non conf.</i>
Ech. 7	Bourguiba	9018289	03/06	0,148	<i>Non conf.</i>	0,0243	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 8	HLM	9008705	09/05	0,170,	<i>Non conf.</i>	0,0246	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 9	N. Choucair	9018289	03/06	0,159	<i>Non conf.</i>	0,0254	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 12	Cambérene	9018289	03/06	0,138	<i>Non conf.</i>	0,0241	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 13	PM.Senghor	9018289	03/06	0,126	<i>Non conf.</i>	0,0249	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 14	C.S. Ouakam	9988233	08/03	0,109	<i>Non conf.</i>	0,0229	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 15	Diamalaye	9986550	08/03	0,112	<i>Non conf.</i>	0,0224	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 16	Mermoz	9018289	03/06	0,086	<i>Non conf.</i>	0,0246	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 17	I.H.S.	9008536	08/05	0,083	<i>Non conf.</i>	0,0227	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 18	Sandial	9988053	02/03	0,087	<i>Non conf.</i>	0,0220	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 20	P.M.I	9018289	03/06	0,093	<i>Non conf.</i>	0,0249	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 21	C. Roi Baudoin	9008536	08/05	0,186	<i>Non conf.</i>	0,0265	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 22	D. Rahman	9008536	08/05	0,0962	<i>Non conf.</i>	0,0254	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 23	P.Ass . U. 4	9008536	08/05	0,107	<i>Non conf.</i>	0,0249	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 24	Wakhinane	9976585	10/02	0,179	<i>Non conf.</i>	0,0254	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 25	C.K. Rassoul	9018289	03/06	0,136	<i>Non conf.</i>	0,0267	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 26	Diameguéne	9008705	09/05	0,212	<i>Non conf.</i>	0,0246	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 27	Fass Mbao	9018289	03/06	0,130	<i>Non conf.</i>	0,0251	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 28	Taif	9008705	09/05	0,129	<i>Non conf.</i>	0,0246	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 29	C. Dominique	9018289	03/06	0,177	<i>Non conf.</i>	0,0270	Conforme	<i>Non conf.</i>
Ech. 30	Guinaw Rail	9018289	03/06	0,139	<i>Non conf.</i>	0,0271	Conforme	<i>Non conf.</i>
Ech. 31	Deggo	9018289	03/06	0,242	<i>Non conf.</i>	0,0246	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 32	Municipale II	9018289	03/06	0,125	<i>Non conf.</i>	0,0241	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 33	Y. Mbargane	9018289	03/06	0,109	<i>Non conf.</i>	0,0258	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 34	G. MOURIDE	9018289	03/06	0,122	<i>Non conf.</i>	0,0261	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 35	Keury Souf	9018289	03/06	0,163,	<i>Non conf.</i>	0,0270	Conforme	<i>Non conf.</i>
Ech. 37	DIOURBEL	9986550	08/03	0,236	<i>Non conf.</i>	0,0256	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 38	LOUGA	9008536	08/05	0,193	<i>Non conf.</i>	0,0262	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>
Ech. 39	KAOLACK	9988233	08/03	0,210	<i>Non conf.</i>	0,0270	Conforme	<i>Non conf.</i>
Ech. 40	St LOUIS	9018289	03 2006	0,159	<i>Non conf.</i>	0,0268	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf.</i>

100% non conformes

Q1 = quantité en mg de Norgestrel par comprimé (moyenne sur trois essais)

Q2 = quantité en mg d'Ethyloestradiol par comprimé (moyenne sur trois essais)

Normes Norgestrel dans Lofemenal ® : $0,27 \text{ mg} \leq Q \leq 0,33 \text{ mg}$

Normes Ethynyloestradiol dans Lofemenal ® : $0,027 \text{ mg} \leq Q \leq 0,033 \text{ mg}$

Identification et dosage de la teneur en Norgestrel dans l'échantillon
N° 3 : DO = 0,1182

Identification de l'Ethinylestradiol (étalon)

Dosage de l'Ethinylestradiol (étalon). Lecture à 200 nm

Identification de l'Ethinylestradiol dans l'échantillon N°1 lecture à 240 nm

Dosage de l'Ethinylestradiol dans l'échantillon N°1 lecture à 240 nm

**TABLEAU XIX : Teneur en levonorgestrel et en éthynyloestradiol
(NEOGYNON®)**

N° Ech.	Provenance	Lot N°	Pérem ption	Q3	Appréciations Lévonorgestrel	Q4	Appréciations EE	Appréciations finale
Ech. 3	A.Ndao	023 B	02/06	0,220	<i>Non conf.</i>	0,044	<i>Non conf.</i>	<i>Non conf</i>
Ech. 5	G.Kamara	023 B	02/06	0,226	<i>conforme</i>	0,0442	<i>Non conf</i>	<i>Non conf</i>
Ech. 7	BOURGUIBA	38	01/02	0,218	<i>Non conf</i>	0,0487	Conforme	<i>Non conf</i>
Ech. 9	N. Choucair	023 B	02/06	0,220	<i>Non conf</i>	0,0487	Conforme	<i>Non conf</i>
Ech. 11	Norade	023 B	02/06	0,241	<i>Conforme</i>	0,0484	Conforme	Conforme
Ech. 12	Camberène	023 B	02/06	0,238	<i>Conforme</i>	0,0494	Conforme	Conforme
Ech. 15	Diamalaye	37	01/02	0,198	<i>Non conf</i>	0,0397	<i>Non conf</i>	<i>Non conf</i>
Ech. 20	P.M.I	023 B	02/06	0,237	<i>Conforme</i>	0,0420	<i>Non conf</i>	<i>Non conf</i>
Ech. 21	C..Roi Baudouin	023 B	02/06	0,231	<i>Conforme</i>	0,0427	<i>Non conf</i>	<i>Non conf</i>
Ech. 22	D. Rahman	023 B	02/06	0,242	<i>Conforme</i>	0,0425	<i>Non conf</i>	<i>Non conf</i>
Ech. 24	Wakhinane	023 B	02/06	0,239	<i>Conforme</i>	0,0429	<i>Non conf</i>	<i>Non conf</i>
Ech. 25	C.Kh. Rassoul	023 B	02/06	0,218	<i>Non conf</i>	0,0451	Conforme	<i>Non conf</i>
Ech. 27	Fass Mbao	37	01/02	0,238	<i>Conforme</i>	0,0428	<i>Non conf</i>	<i>Non conf</i>
Ech. 28	Taïf	37	01/02	0,236	<i>Conforme</i>	0,0421	<i>Non conf</i>	<i>Non conf</i>
Ech. 29	C. Dominique	023 B	02/06	0,247	<i>Conforme</i>	0,0412	<i>Non conf</i>	<i>Non conf</i>
Ech. 33	C. Y. Mbargane	023 B	02/06	0,239	<i>Conforme</i>	0,0429	<i>Non conf</i>	<i>Non conf</i>
Ech. 34	G. Mouride	37	01/02	0,236	<i>Conforme</i>	0,0419	<i>Non conf</i>	<i>Non conf</i>
Ech. 35	Keury Souf	023 B	02/06	0,243	<i>Conforme</i>	0,0464	Conforme	Conforme
Ech. 37	DIOURBEL	023 B	02/06	0,239	<i>Conforme</i>	0,0451	Conforme	Conforme
Ech. 39	KAOLACK	023 B	02/06	0,241	<i>Conforme</i>	0,0421	<i>Non conf</i>	<i>Non conf</i>
Ech. 40	St LOUIS	023 B	02/06	0,238	<i>conforme</i>	0,0412	<i>Non conf</i>	<i>Non conf</i>

19,05% conformes

80,95% non conformes dont 23,80% périmés

Q3 = quantité en mg de Lévonorgestrel par comprimé (moyenne sur trois essais)

Q4 = quantité en mg d'Ethynyloestradiol (EE) par comprimé (moyenne sur trois essais)

Normes Lévonorgestrel dans Neogynonl ® : $0,225 \text{ mg} \leq Q \leq 0,275 \text{ mg}$

Normes Ethynyloestradioll dans Neogynon ® : $0,045 \text{ mg} \leq Q \leq 0,055 \text{ mg}$

Identification du levonorgestrel étalon à 240 nm



Dosage de Levonorgestrel étalon lecture à 240 nm

Identification de levonorgestrel dans l'échantillon N°9 lecture à
240 nm

Identification de l'Ethinylestradiol dans l'échantillon N°9 lecture à 200 nm

Dosage du Levonorgestrel et de L'Ethinylestradiol dans l'échantillon N°9

**TABLEAU XX : Teneur en levonorgestrel et en éthynyloestradiol
(ADEPAL®)**

Provenance	Présentation	Lot N°	Péremption	Q5	Q6	Appréciations finale
Pcie Pasteur	Comprimé Blanc	X02340	02 2004	0,149	0,031	Conforme
Pcie Faidherbe	Comprimé Blanc	X1762	06 2003	0,147	0,0296	Conforme
Pcie Pasteur	Comprimé Rose Orangé	X02340	02 2004	0,210	0,399	Conforme
Pcie Faidherbe	Comprimé Rose Orangé	X1762	06 2003	0,1977	0,0401	Conforme

100% conformes

Q5 = quantité en mg de Lévonorgestrel par comprimé (moyenne sur trois essais)

Q6 = quantité en mg d'Ethinylloestradiol (EE) par comprimé (moyenne sur trois essais)

Normes Lévonorgestrel dans Adepal ® : $0,225 \text{ mg} \leq Q \leq 0,275 \text{ mg}$

Normes Ethynyloestradiol dans Adepal ® : $0,045 \text{ mg} \leq Q \leq 0,055 \text{ mg}$

Identification de l'Ethinyl oestradiol dans Adepal lot XO2340

dosage du Levonorgestrel et de l'Ethinylestradiol dans
Adepal ® lot XO2340 (comprimés blancs)

VI DISCUSSION

Dans le cadre de notre étude, l'évaluation de la qualité des contraceptifs oraux a été faite sur la base de la Pharmacopée Américaine (USP) et des dossiers techniques des fabricants.

VI 1 ASPECT

L'analyse sensorielle des échantillons des contraceptifs oraux a montré une homogénéité des caractères organoleptiques.

Tous les échantillons présentaient un aspect normal et sont conformes aux spécifications des Pharmacopées.

VI 2 POIDS MOYEN ET UNIFORMITE DE MASSE

Concernant l'uniformité de masse, 73,53% des échantillons d'Ovrette ®, 58,33% des échantillons de Lofemenal ® et 95,23% des échantillons de Neogynon ® sont non conformes. Ce qui est énorme.

L'intérêt de l'uniformité de masse est d'apprécier l'homogénéité de la répartition des principes actifs et des excipients dans un comprimé.

Ces défauts d'uniformité de masse observés peuvent influer sur la posologie par jour et par prise qui sera alors inexacte.

VI 3 DIMENSIONS :

Les dimensions des trois produits sont homogènes et présentent une bonne linéarité.

VI 4 HUMIDITE RESIDUELLE

L'ensemble des échantillons d'Ovrette ®, de Lofemenal® et de Neogynon® ont une proportion d'humidité résiduelle supérieure à 52% ; donc conformes.

Une quantité d'eau élevée dans les comprimés peut entraîner des problèmes lors de la conservation. En effet elle peut favoriser la formation de produits de dégradations qui peuvent être toxiques ou inactifs. Elle peut également augmenter la friabilité des comprimés.

VI 5 TEMPS DE DELITEMENT OU DESINTEGRATION

Tous les échantillons ont un temps de délitement conforme, c'est-à-dire inférieur à 15 minutes.

VI 6 TEST D'EFFRITEMENT (FRIABILITE)

Sur la totalité des échantillons d'Ovrette® prélevés et analysés 91,17% étaient conformes, 8,83 % non conformes.

Sur la totalité des échantillons de Lofemenal® prélevés et analysés 97,22% étaient conformes, 2,77 % non conformes.

Dans le cas du Neogynon®, nous n'avons pas étudié la friabilité, en raison du caractère dragéifié du produit qui le protège des chocs.

Dans l'ensemble des tests réalisés seuls trois échantillons sur 70 sont non conformes soit 4,28%.

Le test d'effritement permet d'apprécier la qualité de la compression, ainsi que la capacité à supporter les conditions d'entreposage et de transport.

Une bonne compression s'apprécie par rapport à un pourcentage d'effritement qui doit être inférieur ou égal à 1%.

VI 7 IDENTIFICATIONS

Les spectres d'absorption UV ainsi que les temps de rétention et les pics des chromatogrammes ont montré que tous les échantillons renferment les substances annoncées.

VI 8 DOSAGES

Pour chaque échantillon analysé trois tests ont été réalisés et une moyenne a été obtenue.

Les résultats du dosage montrent :

Pour l'Ovrette®, 97,05% d'échantillons non conformes. Sur les 34 échantillons prélevés au niveau des 40 sites, un seul, prélevé au poste de santé de Mermoz répondait aux normes de la Pharmacopée (échantillon n°16).

Concernant le Lofemenal®, on a obtenu 100% d'échantillons non conformes .

Pour le Neogynon®, nous avons procédé à l'évaluation globale des teneurs respectives de Levonorgestrel et d'Ethinyl oestradiol et nous avons trouvé 19,05 % d'échantillons conformes et 80,95 % de non conformes.

De plus, nous avons constaté que 23,80% des échantillons non conformes étaient périmés (date de péremption de janvier 2002).

Ainsi sur un total de 91 échantillons de contraceptifs du PNPF dosés, seuls 5 étaient conformes ; soit 5,5% d'échantillons conformes et 94,5% d'échantillons non conformes

Quant à la spécialité pharmaceutique Adepal ®, nous avons obtenue 100% de conformité.

Tous les contraceptifs oraux du PNPF prélevés étaient présentés en blister et détenus dans les rayons de la pharmacie en même temps que les médicaments de l'IB.

D'après les informations recueillies auprès de la Région Médicale de Dakar, les contraceptifs oraux du PNPF sont introduits au Sénégal par l'USAID et sont stockés à la Pharmacie Nationale d'Approvisionnement qui les distribue au niveau des Régions Médicales du Sénégal.

De plus, aucun contraceptif oral ne dispose d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou visa qui doit être délivré par l'organe de réglementation qu'est la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM) sous couvert du ministère de la Santé et de la Prévention.

Les hormones sont stables jusqu'à la température de 34°C et doivent, par conséquent, être conservées à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité. Les mauvaises conditions de conservation dégradent les hormones et abaissent leur efficacité.

Nous constatons que le taux élevé de contraceptifs oraux du PNPF non conformes est assez important alors que les spécialités donnent des résultats satisfaisants.

Ceci pourrait être dû à une dégradation des principes actifs du fait d'une mauvaise conservation ou encore d'une modification de la nature des excipients utilisés qui peuvent diminuer la stabilité des principes actifs.

CONCLUSION

CONCLUSION :

La maîtrise de la croissance de la population, la volonté de structurer les actions des Organisations Non Gouvernementales (ONG), la lutte contre les avortements et les grossesses non désirées, sont autant de raisons qui ont amené le gouvernement du Sénégal à opter pour le Programme National de Planification Familiale.

Ce programme est chargé de la mise en œuvre et de la vulgarisation de la contraception au niveau des centres de planning familial, sur toute l'étendue du territoire.

Les contraceptifs oraux, qui nous intéressent plus particulièrement, et qui font partie depuis peu, des médicaments de l'Initiative de Bamako, sont vendus à un prix accessible aux populations.

La stabilité précaire et la thermolabilité des principes actifs de ces contraceptifs oraux, suscitent des doutes quant à leur qualité, d'où la nécessité d'un contrôle.

C'est dans ce contexte que nous avons entrepris ce travail pour lequel nous nous sommes fixé les objectifs suivants :

- Evaluer les teneurs en principes actifs ;
- Apprécier leur conformité par rapport aux normes spécifiées par les Pharmacopées ou les dossiers du fabricant ;
- Evaluer le risque encouru par les utilisatrices.

C'est ainsi que nous avons prélevé des échantillons au niveau de 40 sites sur le territoire national équivalent au nombre de 91 échantillons. Nous avons également prélevé au niveau de deux officines des spécialités.

Les échantillons prélevés au niveau du planning familial étaient distribués par les Régions Médicales et conditionnés en blister.

Ils ont été conservés à l'abri de la lumière, de la chaleur, et de l'humidité. Nous avons procédé à l'analyse au niveau du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments, selon les procédures décrites par les Pharmacopées et les dossiers des fabricants. Toutes les méthodes ont été validées et pour chaque échantillon analysé, trois tests ont été réalisés et une moyenne a été obtenue.

L'analyse sensorielle a montré une homogénéité des caractères organoleptiques de tous les échantillons.

L'étude pharmacotechnique a montré une bonne homogénéité des dimensions, des temps de délitements et un taux d'effritement satisfaisant.

L'uniformité de masse, et les taux d'humidité résiduelle n'étaient pas conformes aux spécifications de la Pharmacopée.

L'analyse physico-chimique a conclu à la présence des principes actifs annoncés dans tous les échantillons, mais à des doses non satisfaisantes pour la majeure partie .En effet, sur 91 échantillons prélevés, seuls cinq (5), soit 5,5% étaient conformes aux spécifications de la Pharmacopée.

Nous avons comparé les teneurs en principes actifs des contraceptifs oraux du PNPF avec celles d'une spécialité vendue dans les officines de Pharmacie et renfermant les mêmes principes actifs (Norgestrel et ethinyl oestradiol). Les échantillons de ces spécialités étaient tous conformes.

Nous constatons que le taux élevé de contraceptifs oraux du PNPF non conformes est assez important et parmi ceux ci circulent des produits périmés, alors que les spécialités donnent des résultats satisfaisants.

Ceci pourrait être du à une dégradation des principes actifs du fait d'une mauvaise conservation ou encore d'une modification de la nature des excipients utilisés qui peuvent diminuer la stabilité des principes actifs.

Ces résultats pourraient justifier certaines grossesses indésirées déplorées par les patientes.

Par ailleurs, des investigations pourraient être orientées vers des essais de bioéquivalence « *in vivo* » et des études de stabilité.

Nous recommandons enfin aux autorités de réglementation , dans le souci d'assurer la sécurité des utilisatrices:

- de contrôler la qualité « *à priori* » (dès réception à la PNA) et « *à posteriori* » (une fois les produits stockés au niveau des centres) de tous les contraceptifs oraux du PNPF.
- de faire respecter les normes de conservation à tous les niveaux de la chaîne de distribution
- d'éviter la circulation dans le PNF de produits périmés
- de faire procéder à l'enregistrement de tous les contraceptifs oraux du PNPF au même titre que ceux du circuit privé de distribution
- de développer la pharmacovigilance
- enfin compte tenu de leur plus grande thermolabilité les contraceptifs oraux du PNPF devraient être conditionnés en blister, et contenus dans un

cartonnage spécial en vue d'une plus grande protection contre les fortes températures tropicales.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

BIBLIOGRAPHIE

1- ALBY J.M. et Coll.

Les contraceptifs oraux.
I.N.S.E.R.M (Institut national de la Santé et de la Recherche Médicale) 1971.

2 - ANAES

Service des recommandations et références professionnelles
Décembre 1998- Surveillance biologique de la
Contraception orale oestroprogesterative-
Annexe 2

3 - ANAES

Service des recommandations et références professionnelles..
Surveillance biologique de la contraception orale.
Texte des Recommandations.

4 - BELAISCH. J.

La contraception en 1995
Impact médecin, 27 octobre 1995, n° 97 : 3-10

5 - BELAISCH. J., HOMAIS- LOUFRANI B.

Trente ans après la contraception orale : analyses cliniques et biologiques d'une nouvelle association oestroprogesterative triphasique au Gestodène.
Contraception -Fertilité- Sexualité
1988, Vol. 16,4
Page 1-8

6 - BERNSTINE (R.L)

Final report.
Departement of analysis of the scientific and clinical data of the safety, efficacy, adverse reactions, biologic action, utilisation and design of intra uterine devices, 1985

7 - BOULANGER J. CONDRY J.

A quel âge faut -il arrêter la contraception orale
Revue française, Gyn. obst., Juillet- septembre 1994
Vol 89 n° 7-9

8 - CAMARA, DIOMANDE K., DRAMANE B., OULEYE A.

Médicaments et dévaluation

Abidjan, janvier 1995 :5-6

9 - CANDROU S.

L'adolescence et la pilule

Objectif médical, 1995, n° 139

10 - CARPENTIER (G.), MARTIN (J.)

Excepta médical foundation

Clinical evalution of a vaginal contraceptive foam advances : planned parenthood.

New, York, 1970, 170-178

11 - CHETLEY A.

Médicaments à problèmes.

ED., RED. ,MED. 2000

12 - DIA NDEYE. KH NDIAYE.

Place des contraceptifs oraux dans la politique de planification

Familiale au Sénégal

Thèse Phie, Dakar, 1990, n° 16

13 - DIOP C.

Contrôle de la qualité des antituberculeux majeurs utilisés par le Programme National de lutte contre la Tuberculose (PNT)

Thèse Parm.,Dakar , 2001,n°5

14 - DREYFUS R.

Contraception du Post Partum

Contraception, Doins Editeurs, 1986 ; 569-571

15 - EDELMAN (D.A.)

Comparative trial of the contraceptive sponge and diaphragm. A preliminary report.

Journal of reproductive Medicine

November 1983, 28, 781-784

16 - ELIA D.

Prescription pratique d'une contraception orale en ville.

Thèse Med. 1973, Broussais- Hôtel Dieu.

17 - FRANCOISE R.

Influence des contraceptions oraux, sur le métabolisme glucidique
 Mise au point thérapeutique pour l'emploi des
 oestroprogestatifs, chez la femme diabétique
 Importance du dépistage précoce du diabète
 Thèse Phie, Dakar, 1992, n° 36

18 - FREE (M.J) ALEXANDER (N.J)

Male contraception without prescription : a reevaluation of the condom
 and coitus interruptus

19 - KLEINMAN (R.)

International planned parenthood federation
 Periodic abstinence, for family planning
 Condom, IPPF médical publication, 1983.

20 - LABORATOIRE WYETH

Stediril, expertise analytique A.CŒUR – 15-01-1965

21 - LISKIN (L.)

Periodic abstinence, how well do new approaches work ?
 Population Reports, 1981, 1,3.

22 - MINISTÈRE DE LA SANTE PUBLIQUE ET DE L'ACTION SOCIALE

DIRECTION DE LA SANTE PUBLIQUE
 Programme national de planification familiale
 Dakar, 1990, page 3-6

23 - MINISTÈRE DE LA SANTE ET DE L'ACTION SOCIALE

Politique et Normes de Services de planification familiale au Sénégal
 Dakar, 1996, page 3-5

24 - NETTER (A)

Principe de la contraception orale, les progestatifs et œstrogènes de synthèse I.
 Institut de formation, de recherche et d'étude sur la sexualité et la planification familiale (IFPRS)
 Wyeth - Byla, Paris, 1976-1977

25- OMS

Rapport de la revue de la mise en œuvre de l'IB en Afrique.
 8-12, Mars 1999.

26 - ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (O.M.S)

LES CONTRACEPTIFS ORAUX

Aspects techniques et considérations de sécurité

Genève, 1982, n° 64 : 52-60

27 - POPULATION REPORTS.

Pilules faiblement dosés

Population Report 1988, A, 7, 30 p

28 - RUF H., GAMERRE H., CONTE M.

Régulation des naissances.

Editions techniques- Encycl. Med-chim (Paris- France)

Gynécologie- 1990 738A¹⁰, 10, 20 p

Thèse Med, 1971, Paris.

29 - RENAUD R., LELLOCHE D.

Contraception orale oestro progestative et ses complications

Revue du Prat., 1987, tome 37, n° 38 : 2267-2275

30 - SERIE « Economie de la santé et médicament »,

31 - REVUE SANTE

Le médicament générique dans les pays en voie de développement

PATRICE TROUILLER

Cahier Santé, 1996 ;6 :21-26

32 - RINEHART (W), WINTER (J.)

Injectable progestogénés : officials debate but use increases

Population Reports, 1975, K, n°1, 1-16 25749¹⁰ Suppl 4 p

version revisée, WHO / DAP / 98-99

33 - SOW A.

Contrôle de la qualité de certains antibiotiques à nom génériques vendus sur le marché parallèle de la région de Dakar.

Thèse Pharm., Dakar, 2000,n° 20

34 - THIAM ARIF

Les implants sous cutanés (NORPLANT): Etude comparative avec les contraceptifs oraux et les autres méthodes contraceptives

35 - UZZAN J.

Contraception hormonale

Encycl. Med. Chim. Paris, thérapeutique 1989, 1

- 36 - VERHAECHE M., CREPIN G.
Conception et contraception
La Revue du praticien 1970, 10 (29), 4613-4655
- 37 - WORTHMAN (J.)
The diaphragm and other intravaginal barriers :
A review.
Population reports, January 1976, Serie H, 4.