

**Contrôle de qualité des médicaments antipaludiques au Mali  
Quality control of antimalarial drugs in Mali**

B. Y. Koumaré<sup>1,2\*</sup>, H. H Cissé<sup>1</sup>, A. Z. Koné<sup>2</sup>, M. Sacko<sup>2</sup>, Y. D. Garango<sup>2</sup>, D. J. Tangara<sup>2</sup>, D. Dembélé<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie, Université de Bamako, Mali

<sup>2</sup>Laboratoire National de la Santé de Bamako, Mali

\* Auteur de correspondance : Pr Benoît Yaranga Koumaré, Maître de Conférences en Chimie analytique, Laboratoire National de la Santé de Bamako

Email : [bkoumare@hotmail.com](mailto:bkoumare@hotmail.com) ou [bkoumare@yahoo.fr](mailto:bkoumare@yahoo.fr)

**RESUME**

Les molécules antipaludiques rencontrées et prélevées dans les différentes régions du Mali et du district de Bamako, ont été analysées au Laboratoire National de la Santé. Les échantillons analysés provenaient d'Afrique, d'Europe, d'Asie et d'Amérique. L'échantillonnage a concerné 303 échantillons analysés, dont 260 étaient conformes, soit un taux de 85,8% et 43 étaient non conformes, soit 14,2%. Les non conformités décelées provenaient toutes des formes comprimés et injectables et concernaient spécifiquement les molécules de quinine. Les non-conformités décelées étaient de 03 types : l'absence de principe actif indiqué, le surdosage et le sous-dosage. Suivant le circuit de prélèvement dans la chaîne de distribution, les non-conformités ont été décelées en majorité dans les hôpitaux et les Centres de santé (40 échantillons) et secondairement au niveau des dépôts de vente privés (03 échantillons).

**Mots clés:** contrôle de qualité, médicaments antipaludiques, Mali

**ABSTRACT**

Anti-malarial molecules encountered and taken from the different regions of Mali and the Bamako district, were analyzed at the National health laboratory. The samples came from Africa, Europe, Asia and America. Sampling concerned 303 samples analyzed, of which 260 were consistent, or a rate of 85.8% and 43 were non-compliant, or 14.2%. Non-conformities detected all tablets and injectable forms originated and were specifically the molecules of quinine. The detected nonconformities were of 03 types: the absence of specified active ingredient, overdosing and underdosing. Following the circuit of levy in the distribution chain, all non-conformities were detected in majority in hospitals and Centres of health (40 samples) and 03 samples at the level of the private sale deposits.

**Key words:** quality control, antimalarial drugs, Mali

**INTRODUCTION**

Chaque année, environ deux cent cinquante millions de personnes sont malades du paludisme et près d'un million décède de la maladie selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Le paludisme constitue actuellement la maladie parasitaire la plus meurtrière au monde. Sa recrudescence depuis plusieurs décennies représente une entrave importante à la transition sanitaire dans les pays du Sud et particulièrement en Afrique au sud du Sahara qui enregistre 90 % des décès palustres, touchant essentiellement les enfants [1]. Le paludisme est endémique dans 109 pays, dont 45 sont situés dans la Région africaine. Les pertes économiques dues à la maladie sont énormes. Il s'agit d'un véritable fléau qui freine le développement du continent [2]. Au Mali, le paludisme demeure un problème majeur de santé

publique à travers son impact sur la mortalité et la morbidité. Ses répercussions socio économiques touchent la population en général et surtout les femmes et les enfants de moins de 5 ans [3]. Il est responsable de 37,5% des motifs de consultation dans les services de santé d'après le système local d'information sanitaire (SLIS 2007). C'est la première cause de décès des enfants de moins de 5 ans et d'anémie chez les femmes enceintes. Pour lutter efficacement contre le paludisme, le Mali s'est doté d'une politique nationale de lutte contre le paludisme depuis 1993. Cette politique s'inspire de la déclaration dite d'Abuja (25 avril 2000) et des Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD), qui réaffirment l'engagement de la communauté internationale à agir ensemble pour réduire la morbidité et la mortalité dues au paludisme. Face à la multiplication des foyers de résistance à la chloroquine, cette molécule a dû

laisser la place aux dérivés d'Artemisinine combinés à d'autres molécules efficaces appelées Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artemisinine (CTA) [2]. Selon le programme mondial de lutte antipaludique, il existe plusieurs molécules antipaludiques sur le marché africain avec parfois des qualités variables. Ceci semble s'expliquer par la déréglementation du marché pharmaceutique et l'incapacité pour les autorités nationales d'évaluer correctement la qualité des médicaments. Quand les médicaments sont de mauvaise qualité, ils représentent un danger pour la santé des patients, nuisent à la crédibilité des services de santé en contribuant au développement des résistances médicamenteuses [4]. Les produits pharmaceutiques contrefaits et la propagation de médicaments de qualité substandard ont été reconnus au niveau international [5]. Au Mali, certaines études ont été effectuées au Laboratoire National de la Santé sur le contrôle de la qualité des antipaludiques, très peu d'entre elles se sont intéressées à une grande variété d'antipaludiques utilisés sur toute l'étendue du territoire national. Ces études effectuées sont entre autres : (1) le contrôle de la qualité de la chloroquine et l'association sulfadoxine/pyriméthamine [6] ; (2) le contrôle de la qualité de trois molécules antipaludiques dérivées de l'artémisinine : Artémether, Artésunate et Dihydroartémisinine [7] ; (3) le contrôle de la qualité de la Quinine et de l'Amodiaquine [8].

La présente étude, a eu pour objectif d'analyser les paramètres de conformité des médicaments antipaludiques utilisés au Mali au cours de l'année 2009.

## II. METHODOLOGIE

### 1. Collecte des données

Les données ci-dessous ont été recueillies: la désignation du produit; la forme galénique; le numéro de lot ; le dosage en principe(s) actif(s); la date de fabrication ; la date de péremption; le laboratoire de fabrication ; et le pays d'origine du produit. A toutes ces informations sont ajoutés la date de prélèvement ; le lieu de prélèvement; la quantité prélevée, et le secteur de prélèvement.

### 2. Collecte des échantillons

Le prélèvement a concerné l'ensemble des formes galéniques et les molécules antipaludiques disponibles dans les établissements de santé. L'échantillonnage a été effectué dans les régions de Kayes, Koulikoro, Sikasso, Ségou, Mopti, Tombouctou et Gao et dans le district de Bamako suivant la chaîne de distribution de la Pharmacie Populaire du Mali, des grossistes de distribution de

médicaments, des pharmacies, des centres de santé (hôpitaux, centres de santé de référence et les centres de santé communautaire) et la Direction de la Pharmacie du Mali. Les échantillons ont été prélevés de façon aléatoire.

## Analyses

### 3.1. Analyses de laboratoire

#### Examen visuel des échantillons

L'examen visuel a consisté à retirer au moins 20 comprimés de leur conditionnement et à les examiner visuellement. Ils ne devraient pas être endommagés ; la surface devrait être lisse et généralement de couleur uniforme. Une instabilité physique pouvait se manifester par les signes suivants :

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

#### Examen de laboratoire des échantillons

Pour l'analyse des échantillons, les techniques de dosage reconnues par les Pharmacopées américaine et européenne ainsi que les Monographies internes ont utilisées. Les différentes méthodes d'analyse utilisées ont été les méthodes chimiques ; la spectrophotométrie UV/Visible et l'HPLC pour l'identification et le dosage des principes actifs des échantillons.

## III. RESULTATS

### 1. Collecte des données et prélèvement des échantillons

Trois cent trois (303) échantillons ont été prélevés et les données sur ces échantillons ont été recueillies. Le tableau I, représente la répartition des échantillons selon la désignation ou le principe actif. La combinaison de Sulfadoxine/Pyriméthamine était majoritairement représentée avec 76 sur 303 échantillons ; soit 25,1%.

Sur les trois (03) formes galéniques analysées, les comprimés constituaient la forme la plus représentée, avec 218 échantillons sur 303 ; soit 71,9 % de l'ensemble des échantillons. Ils étaient suivis des formes injectables.

Les médicaments antipaludiques analysés provenaient de onze (11) pays différents. L'Inde surmontait les autres pays avec 41,9 % des

échantillons sur 303, suivi de la France (17%) et de la Chine (14,9%).

L'Asie était de loin le continent le plus représenté dans la fabrication des médicaments antipaludiques sur le marché malien avec 56,8 % des échantillons, suivie de l'Europe et de l'Afrique. Les produits antipaludiques américains étaient peu présents au Mali.

La figure 1, représente la répartition des échantillons selon le lieu ou région de prélèvement. Les échantillons ont été prélevés en majorité dans le District de Bamako (27,1% des prélèvements), suivi des régions de Sikasso (16,5%), Mopti (11,9%) et Tombouctou (11,2%).

La majorité des échantillons prélevés provenaient des hôpitaux et des centres de santé, avec 180 échantillons sur un total de 303 ; soit 59,4 %. Une part importante a été prélevée au niveau des officines (20,1%) et de la Pharmacie Populaire du Mali (18,1%).

La figure 2 représente la répartition des échantillons selon le secteur de prélèvement. Le prélèvement a été fait en majorité dans le secteur public que privé. Ainsi 239 échantillons sur l'ensemble des 303 provenaient du secteur public ; soit 78,9 % contre 21 % du secteur privé.

## 2. Analyses de laboratoire

Suivant les paramètres de base, sur l'ensemble des 303 échantillons prélevés, enregistrés et analysés ; 260 étaient conformes, et 43 étaient non conformes. Le tableau III, représente la conformité des échantillons selon la désignation ou le principe actif. Les échantillons non conformes représentaient 14,2% des échantillons. Sur l'ensemble des échantillons analysés, la quinine sulfate présentait le plus grand nombre de non-conformité (90,7%). La figure 3 représente le pourcentage de conformité et de non-conformité des échantillons selon la forme galénique. Le comprimé était la forme galénique qui présentait plus de non-conformité. Ainsi sur un total de 218 échantillons de comprimés, 39 étaient non conformes, ce qui représentait les 17,9% de cette forme galénique.

Le tableau VI, représente la conformité et la non-conformité des échantillons selon le pays de fabrication. Les échantillons en provenance de la Norvège présentaient le plus grand nombre de non-conformité avec 21 échantillons sur un total de 43 échantillons non-conformes; soit 48,8% de non-conformité. Les échantillons analysés non conformes provenaient en majorité du continent européen avec 35 non conformes sur 43 ; soit 33% de l'ensemble des échantillons en provenance du continent

européen. Ce qui représentait 81,4% de l'ensemble de non-conformité des échantillons.

La région de Ségou présentait le plus grand nombre de non-conformité avec 41,4% et tandis que le plus faible taux (3,7%) a été observé dans la région de Gao. Les non-conformités n'étaient identifiées qu'au niveau des échantillons prélevés dans les hôpitaux ou dans les centres de santé (13,2%) et les officines (1%).

Le secteur public a enregistré 13,2% de non-conformité sur un taux total de 14,2% contre 1% pour le secteur privé.

Les paramètres de non-conformité identifiés pouvaient être classés en trois types : le sous-dosage, le surdosage et l'absence du principe actif indiqué.

Le tableau V, représente la non-conformité selon la désignation. L'absence du principe actif indiqué constituait le type de non-conformité le plus représenté et était majoritaire observée chez les quinines sulfate en comprimés ; avec 39 échantillons non conformes sur un total de 43. Les deux autres types de non-conformité étaient retrouvés chez les quinines injectables.

Le tableau VI représente le type de non-conformité selon le pays de fabrication. Les antipaludiques analysés et qui étaient fabriqués en France présentaient deux types de non-conformité : le sous-dosage (03 échantillons) et l'absence du principe actif (2 échantillons). Chez ceux fabriqués en Chine, on a noté le surdosage (1 échantillon) et l'absence du principe actif (4 échantillons). Les produits antipaludiques analysés et fabriqués en Norvège présentaient 21 cas d'absence du principe actif.

L'Europe était majoritairement représentée dans deux types de non-conformité (sous-dosage ou absence du principe actif indiqué) avec un total de 35 cas, suivie de l'Asie (surdosage ou absence du principe actif indiqué) avec 05 cas et de l'Amérique (3 cas).

Les hôpitaux ou les centres de santé présentaient les trois types de non-conformité avec 40 échantillons non conformes sur 43 au total. Les officines présentaient un seul type (absence du principe actif indiqué) avec 03 cas. Aucune non-conformité n'a été observée au niveau des autres circuits de distribution.

## DISCUSSION

Sur les 43 échantillons non conformes de notre étude, 39 ne contenaient pas le principe actif indiqué et étaient tous des échantillons de quinine sulfate. Cette non-conformité constatée pourra entraîner des échecs thérapeutiques voire des cas d'intoxication.

En effet, le principe actif n'étant pas celui indiqué, il est probable que le traitement n'aboutisse pas, provoquant par conséquent d'autres anomalies ou dysfonctionnements. Le taux que nous avons obtenu, était nettement supérieur à celui obtenu par l'étude sur la qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique africain. Ainsi l'étude menée à Bamako par Carine [8] note un seul cas de non conforme sur un total de 24 échantillons de quinine.

Le surdosage d'un médicament peut entraîner des accidents graves lors de l'administration, conduisant à d'éventuels effets toxiques dangereux. Nous avons obtenu un cas d'échantillons surdosés. Ce résultat est identique à celui obtenu par Kouonang [7], contrairement à Carine [8] qui enregistre dix huit (18) échantillons surdosés sur 109 échantillons. Le sous-dosage des antipaludiques expose à l'échec des traitements et au développement des résistances. Sur les 303 échantillons analysés, 03 étaient sous-dosés. Ce taux était nettement inférieur à ceux obtenus d'une part par Carine [8], qui enregistre sept (07) échantillons sous-dosés sur 109. Aussi une étude réalisée par l'OMS dans trois pays africains [13] montre 26 échantillons sous-dosés sur 429 échantillons analysés. Toutes les non-conformités enregistrées ont été observées dans les formes comprimées et injectables. La forme comprimée était la plus représentée avec 17,9 % du total des échantillons de comprimés. Ce taux est largement supérieur à ceux observés par d'autres études ([7], [9], [10]) qui enregistrent entre 3,10% et 11% de non-conformité dans la forme comprimée. La forme injectable, présentait 6,2 % d'échantillons non conformes du total des injectables. Ce résultat est différent de l'étude menée par Kouonang [7], qui n'enregistre aucune non-conformité dans la forme injectable. Par contre Sacko [11] obtient 5,76% de non-conformité sur les formes injectables. Les échantillons d'origine africaine n'avaient pas présenté aucune non-conformité, alors que tous les cas de non-conformité ont été observés chez ceux d'origine américaine, européenne et asiatique. Ces données étaient contraires à celles de l'étude de Coulibaly [6] qui observe 22,58% de non-conformité pour l'Afrique, 21,21% pour l'Europe et 8,57% pour l'Asie. L'étude d'Oumarou [9] enregistre des taux de non-conformité de 11,10% en Asie et 10,30% en Afrique tandis que les échantillons provenant de l'Europe et de l'Amérique ne présente aucune non-conformité.

En vue de contrôler la qualité des antipaludiques en touchant à toute la chaîne de distribution, un prélèvement a été fait à tous les niveaux du circuit de distribution. C'est ainsi que les

échantillons non conformes ont été décelés en majorité au niveau des hôpitaux et des centres de santé, avec 40 échantillons sur un total de 43 non conformes. Les trois (03) autres échantillons non conformes ont été enregistrés au niveau des dépôts de vente privés. L'étude de Carine [8], enregistre des non-conformités sur tout le circuit de distribution mais en majorité dans les officines et les centres de santé. Les études de Coulibaly [6] et de Traoré [12] donnent des résultats similaires que ceux de Carine [8].

La qualité des médicaments se détériore au fur et à mesure que l'on évolue dans le circuit ou la chaîne de distribution. Ce constat pourrait s'expliquer par les mesures de stockage et de conservation.

## BIBLIOGRAPHIES

- Institut National d'Etudes Démographiques :** La recrudescence du paludisme en Afrique Subsaharienne. [http://www.ined.fr/fr/tout\\_savoir\\_population/fiches\\_actualite/paludisme/](http://www.ined.fr/fr/tout_savoir_population/fiches_actualite/paludisme/) visité le 07 mars 2010.
- Ministère de la Santé :** Politique nationale de lutte contre le paludisme au Mali. Bamako 2009.
- Blogue sur le paludisme en Afrique :** <http://malariaafrica.wordpress.com/2008/03/03/mali-le-paludisme-demeure-un-probleme-majeur-de-sante-publique/> visité le 28 août 2011.
- Organisation Mondiale de la Santé :** Nouvelles directives de traitement antipaludique et guide d'achat de médicaments : [http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/malaria\\_20100308/fr/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/malaria_20100308/fr/index.html) visité le 28 août 2011.
- Global Pharma Health Fund (GPHF) :** Un guide concis de contrôle de qualité des médicaments essentiels et autres agents actifs : [http://www.gphf.org/images/downloads/Demo1GPHFColourTestProtocol\\_fr.pdf](http://www.gphf.org/images/downloads/Demo1GPHFColourTestProtocol_fr.pdf) visité le 28 août 2011.
- Coulibaly Ousmane Bakary :** Contrôle de qualité de deux antipaludiques : la chloroquine et l'association sulfadoxine/pyriméthamine au Laboratoire National de la Santé. Thèse de Pharmacie, Bamako 2002, 79 pages N°18
- Kouonang Komguez Serge :** Contrôle de qualité de trois antipaludiques dérivés de l'artémisinine (Artemether, Artesunate, Dihydroartémisinine) au Laboratoire National de la Santé ; Thèse de Pharmacie, Bamako 2005, 108 pages
- Carine Géralde Mbadinda :** Contrôle de qualité de l'amodiaquine et de la quinine. Thèse de Pharmacie, Bamako 2004, 110 pages

**9. Oumarou Garba Mamata :** Contrôle de qualité de certains antiparasitaires (Métronidazole, Mébendazole, Niclosamide, Praziquantel) au Laboratoire National de la Santé. Thèse pharmacie Bamako, 2003, 77 pages n°42.

**10 Tandia Mahamadou :** Contrôle de qualité des formes galéniques solides destinées à la voie orale au Laboratoire National de la Santé. Thèse pharmacie, Bamako 2002, 109 pages n°13.

**11. Sacko Fatoumata :** Contrôle de qualité des formes galéniques injectables au Laboratoire

National de la Santé. Thèse pharmacie, Bamako 2002, 75 pages n°20

**12. Traoré K. :** Contrôle des médicaments essentiels génériques en dénomination commune internationale commercialisés au Mali. Thèse de pharmacie, Bamako 2000, n°31 ; 72 p.

**13. Organisation Mondiale de la Santé, Programme d'action pour les médicaments essentiels :** Qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique africain ; Etude analytique dans trois pays africains : Cameroun, Tchad, Madagascar. OMS/DAP, 1995, 76p.

**Tableau I :** Répartition des échantillons selon la désignation

Désignation	Nombre	Pourcentage
Combinaison Artésunate / Amodiaquine	69	22,8
Combinaison Arteméther / Luméfantrine	02	0,7
Combinaison Sulfadoxine / Pyriméthamine	76	25,1
Quinine Sulfate comprimé	66	21,8
Quinine Formiate comprimé	01	0,3
Quinine comprimé	01	0,3
Quinine injectable	65	21,4
Amodiaquine comprimé	03	1
Amodiaquine suspension	20	6,6
<b>TOTAL</b>	<b>303</b>	<b>100</b>

**Tableau II :** Répartition des échantillons selon le pays de fabrication

Pays de fabrication	Nombre	Pourcentage
France	54	17,8
Suisse	02	0,7
Norvège	21	6,9
Allemagne	06	2
Angleterre	20	6,6
Côte d'Ivoire	01	0,3
Sénégal	08	2,6
Ghana	16	5,3
Chine	45	14,9
Inde	127	41,9
Canada	03	1
<b>TOTAL</b>	<b>303</b>	<b>100</b>

Tableau III : Conformité des échantillons selon la désignation

Désignation	Conformité		Non conformité		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Combinaison Artésunate / Amodiaquine	69	22,8	0	0	69	22,8
Combinaison Arteméther / Luméfantrine	02	0,7	0	0	02	0,7
Combinaison Sulfadoxine / Pyriméthamine	76	25,1	0	0	76	25,1
Quinine Sulfate comprimé	27	8,9	39	12,9	66	21,8
Quinine Formiate comprimé	01	0,3	0	0	01	0,3
Quinine comprimé	01	0,3	0	0	01	0,3
Quinine injectable	61	20,1	04	1,3	65	21,4
Amodiaquine comprimé	03	1	0	0	03	1
Amodiaquine suspension	20	6,6	0	0	20	6,6
<b>TOTAL</b>	<b>260</b>	<b>85,8</b>	<b>43</b>	<b>14,2</b>	<b>303</b>	<b>100</b>

Tableau IV : Conformité des échantillons selon le pays de fabrication

Origine	Conforme		Non conforme		Total de non conforme		
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	Total	%
France	49	90,7	05	9,3	05	43	11,6
Suisse	02	100	0	0	0		0
Norvège	0	0	21	100	21		48,8
Allemagne	03	50	03	50	03		7
Angleterre	14	70	06	30	06		14
Côte d'Ivoire	01	100	0	0	0		0
Sénégal	08	100	0	0	0		0
Ghana	16	100	0	0	0		0
Chine	40	88,9	05	11,1	05		11,6
Inde	127	100	0	0	0		0
Canada	0	0	03	100	03		7

Tableau V : Type de non-conformité selon la désignation

Désignation	Sous-dosage	Surdosage	Absence du principe actif	Total
Artésunate / Amodiaquine	0	0	0	0
Arteméther / Luméfantrine	0	0	0	0
Sulfadoxine / Pyriméthamine	0	0	0	0
Quinine Sulfate comprimé	0	0	39	39
Quinine Formiate comprimé	0	0	0	0
Quinine comprimé	0	0	0	0
Quinine injectable	03	01	0	04
Amodiaquine comprimé	0	0	0	0
Amodiaquine suspension	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>03</b>	<b>01</b>	<b>39</b>	<b>43</b>

Tableau VI : Type de non-conformité selon le pays de fabrication

Origine	Sous-dosage	Surdosage	Absence du principe actif	Total
France	03	0	02	05
Suisse	0	0	0	0
Norvège	0	0	21	21
Allemagne	0	0	03	03
Angleterre	0	0	06	06
Côte d'Ivoire	0	0	0	0
Sénégal	0	0	0	0
Ghana	0	0	0	0
Chine	0	01	04	05
Inde	0	0	0	0
Canada	0	0	03	03
<b>TOTAL</b>	<b>03</b>	<b>01</b>	<b>39</b>	<b>43</b>

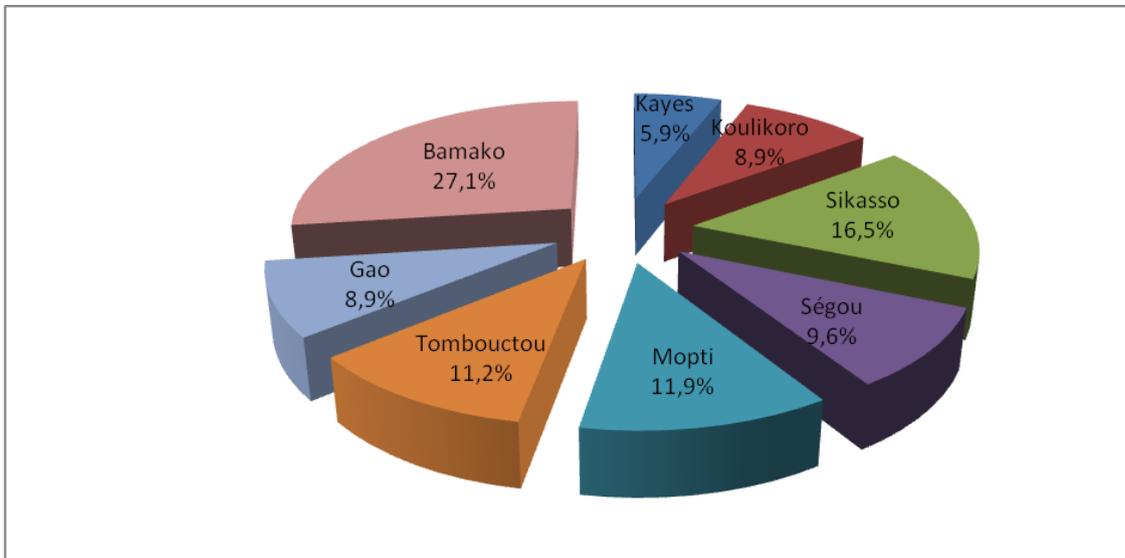


Figure 1 : Répartition des échantillons selon la région de prélèvement

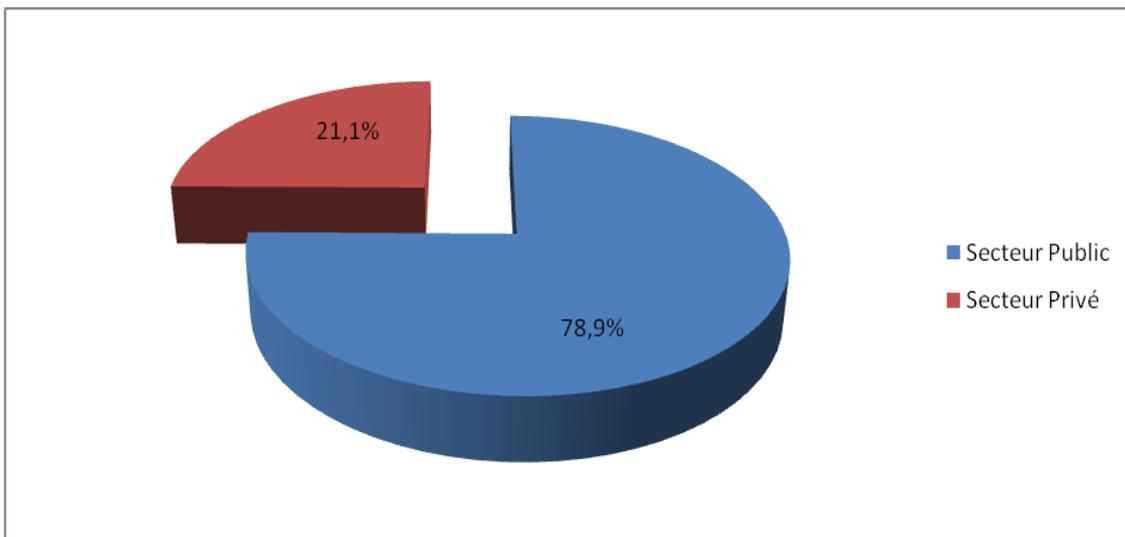


Figure 2 : Répartition des échantillons selon le secteur de prélèvement