

Article original

Évaluation Pharmacotechnique des Molécules Antipaludiques du Marché Légal et du Marché Illicite à Yaoundé : Cas de l'Arteméther – Luméfantrine 20/120

Pharmacotechnical evaluation of Artemether and Lumefantrine 20/120 tablet of legal and illegal markets in Yaoundé

Nnanga Nga^{1,3,4}, Eboumbou Moukoko Else Carole³, Ngene Jean Pierre³, Ewoudou Marie Eléonore Raïssa³, Mpondo Mpondo Emmanuel^{2,3}

⁽¹⁾ Département de Pharmacie Galénique et Législation Pharmaceutique- Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales- Yaoundé- Cameroun

⁽²⁾ Département de Pharmacotoxicologie et Pharmacocinétique - Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales- Yaoundé- Cameroun

⁽³⁾ Département de Sciences Pharmaceutiques- Faculté de Médecine et des Sciences Pharmaceutiques- Douala- Cameroun

⁽⁴⁾ Laboratoire de Technologie Pharmaceutique – Institut de Recherches Médicales et d'Etudes des Plantes Médicinales – Yaoundé - Cameroun

Correspondance: Dr Nnanga Nga. ngnnanga@yahoo.fr Tél. : 00237 677216802

ABSTRACT

INTRODUCTION. In a country like Cameroon where malaria is endemic and responsible of many deaths, some of them related to inappropriate treatment, it is important to monitor the quality of treatment in order to avoid the emergence of parasite resistance. Our study focused on the evaluation of antimalarial drugs that are currently used in Yaounde.

OBJECTIVE. To assess the quality of the pharmacotechnical antimalarial drugs based on Artemether - lumefantrine 20/120 tablet sold in the legal and illegal markets in Yaoundé.

MATERIALS AND METHODS. We conducted an experimental study within a period of 6 months using as reference the various standards contained in the pharmacopoeias in force. Thirty (30) samples taken in the legal and illegal sectors were analyzed using the pharmacotechnical tests.

RESULTS. Non-conformities observed were of several types: absence of the active principle 03 lots (10%); non-compliance in hardness 06 lots (19.67%); non-compliance in friability 03 lots (10%), visual inspection 03 lots (9.99%) and labeling 03 batches with the information "Can not be sold outside Nigeria."

CONCLUSION. Among the tested samples, 23.34% were non-compliant and the illicit market represented 19.99%. India was the only country where non conformities were detected

KEYWORDS: Antimalarial-Pharmacotechnical Evaluation- Artemether-Lumefantrine 20/120 tablets.

RÉSUMÉ

INTRODUCTION. Au Cameroun, le paludisme est un problème de santé publique avec un taux de mortalité de 17.55% (2012). Les études sur le contrôle de qualité des médicaments dispensés permettent d'assurer la qualité des traitements et d'éviter l'apparition des résistances. Dans ce cadre, notre étude a porté sur l'évaluation de l'association Artemether – Luméfantrine couramment utilisée dans notre pays.

OBJECTIF. Évaluer la qualité pharmacotechnique de l'association Artemether – Luméfantrine 20/120 en comprimé vendus dans les marchés légal et illicite de Yaoundé.

MATÉRIELS ET MÉTHODES. Nous avons mené une étude expérimentale d'une durée de 6 mois utilisant comme référentiel les normes contenues dans les pharmacopées en vigueur. Trente (30) échantillons pris dans le secteur légal et illicite ont été analysés par des tests pharmacotechniques.

RÉSULTATS. Les non-conformités observées étaient de plusieurs types : Absence de principe actif 03 lots (10%) ; non-conformité de dureté 06 lots (19.67 %) ; non-conformité de friabilité 03 lots (10%) ; contrôle visuel 03 lots (9.99 %) et étiquetage 03 lots avec la mention « Ne peut être vendu hors du Nigeria ».

CONCLUSION. Parmi les échantillons testés, 23,34% étaient non-conformes parmi lesquels 19,99% provenaient du marché illicite. L'Inde était le seul pays où il a été décelé des non-conformités.

MOTS CLÉS : Antipaludiques, Évaluation pharmacotechnique, Artemether- Lumefantrine 20/120

INTRODUCTION

Depuis deux décennies, la crise économique a fortement contribué à la diminution du pouvoir d'achat des populations, ceci a facilité la mise en place du marché illicite (1). Ce dernier a entraîné la perte de qualité de plusieurs produits notamment celle des médicaments. Ainsi, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), un médicament sur cinq commercialisé dans le marché illicite au niveau mondial est soit périmé, soit détérioré ou alors de mauvaise qualité; avec environ 35% en vente en Afrique subsaharienne (2). Or la qualité d'un médicament est son efficacité et son innocuité ; la mauvaise qualité étant un risque sanitaire majeur en termes de morbidité et de mortalité des populations (3). Parmi les nombreuses pathologies qui menacent la santé des populations, le paludisme reste l'une des plus préoccupantes. Selon les données récentes publiées par l'OMS, environ 3,4 milliards de personnes résident dans des régions à risque, soit dans plus de 90 pays. On a observé une baisse du taux de mortalité de 42% au niveau mondial et 49% en Afrique depuis l'an 2000 (4,5). Au Cameroun, ce taux est passé de 43% en 2008 à 17,55% en 2012. Cette réduction est due aux multiples campagnes de distribution des Moustiquaires Imprégnées à Longue Durée d'Action (MILDA), les Tests de Diagnostic Rapide (TDR) et la prise en charge de la maladie par les Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) depuis 2004 (6).

Mais au Cameroun, nos efforts risquent d'être annihilés par l'émergence de résistances à l'Artemether déjà observées en Thaïlande en 2008 (7). Une des raisons de l'émergence de ces résistances est sans aucun doute la croissance du marché illicite. Une étude a ainsi montré un taux de 33% de médicaments contrefaits à l'ouest du pays (5).

Si des études sur le contrôle qualité des antipaludiques ont déjà été menées dans certains pays d'Afrique notamment celles de MBADINGA sur le contrôle de qualité de l'Amodiaquine et de la Quinine au Mali en 2004 (8) et celles de KOUONANG sur le contrôle qualité de trois antipaludiques dérivés de l'Artémisinine toujours au Mali en 2005 (9), il n'en est pas de même au Cameroun. Notre étude visait à combler partiellement ce vide. Elle avait pour objectif l'évaluation pharmacotechnique des molécules antipaludiques du marché légal et du marché illicite de Yaoundé en prenant comme molécule d'étude l'Artemether + Luméfantine 20/120 en comprimé.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

A. Période et cadres de l'étude

Il s'agit d'une étude expérimentale, qui a été menée au sein du Laboratoire de Technologie Pharmaceutique de l'Institut de Recherches Médicales et d'Études des Plantes Médicinales (IMPM) de Yaoundé au Cameroun et au Laboratoire de Technologie Pharmaceutique et Laboratoire d'Analyse des Médicaments de l'Université de Liège en Belgique. L'étude s'est déroulée de Décembre 2013 à Mai 2014.

B. Échantillonnage

Les médicaments ont été échantillonnés selon une méthode aléatoire simple. L'échantillonnage était constitué de trente (30) lots de médicaments à base d'Artemether 20 mg + Luméfantine 120 mg du marché légal (grossistes, hôpitaux publics, officine) et marché illicite de Yaoundé (Mokolo et Marché central). Les méthodes de contrôle de la qualité des médicaments et leurs spécifications utilisées sont contenues dans les pharmacopées en vigueur dans les pays fabricants et/ou importateurs.

C. Techniques d'analyse des échantillons

Examen visuel

Étiquetage : Il consiste à vérifier que toutes les informations concernant, le nom du médicament, la dénomination commune internationale (DCI), le dosage en principe actif, la forme pharmaceutique, le lot attribué par le fabricant, la date de péremption et date de fabrication sont indiquées sur l'étiquette du récipient.

Apparence physique : consiste à déterminer : couleur, forme, surface, aspect, épaisseur, ligne de sécabilité, enrobage.

Uniformité de masse

Procédé : Peser individuellement 20 comprimés prélevés au hasard ; déterminer la masse moyenne.

La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau suivant ; mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage (10).

TABLEAU I: UNIFORMITÉ DE MASSE POUR COMPRIMÉS

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecart en pourcentage	Nombre comprimé
Comprimés non enrobés et comprimé pelliculés	Moins de 80 mg	+/- 10	Minimum 18
	80 à 250 mg	+/- 20	Maximum 2
		+/- 7.5	Minimum 18
		+/- 15	Maximum 2
	Plus de 250mg	+/- 05	Minimum 18
		+/- 10	Maximum 2

Test de friabilité

Principe : soumettre n comprimés à une force de chute régulière un temps donné pendant

Procédé : Prélever n comprimés ; les dépoussiérer ; les peser (M_i) à l'aide d'une coupelle de pesée; les mettre dans le testeur de friabilité pendant un temps t en faisant des rotations en cylindre tout en vérifiant que les comprimés font des chutes régulières et les repeser (M_f) après avoir dépoussiéré (11).

La perte en masse maximale considérée comme acceptable est de 1% (10).

Test de dureté

Principe : mesure de la force exercée sur chaque comprimé d'un échantillon de 10 comprimés, puis comparer avec les valeurs de la norme.

Procédé : prélever au hasard 10 comprimés ; mesurer grâce au testeur de dureté la force (en newton) ; il faut bien enlever les débris sur les comprimés (11).

Test de désintégration

Principe : mettre 6 comprimés dans le désintégrateur, mesurer le temps de dissolution du premier comprimé et celui du dernier.

Procédé : introduire les 6 comprimés dans n godets d'un délitomètre ou estomac artificiel; permettant de plonger l'échantillon dans une eau (présentant des caractéristiques physiologiques : température : 37° ; PH : 4) ; grâce à un agitateur qui mime le péristaltisme gastrique par des mouvements perpendiculaires, on obtiendra le temps de délitement du premier et du dernier comprimé (11).

La désagrégation est atteinte lorsqu'il n'y a plus de résidu sur la grille. S'il subsiste un résidu, ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné, ou sur la grille, il ne subsiste que des fragments d'enrobage (comprimés). Selon la norme, la durée de désagrégation pour un comprimé non enrobé est inférieure ou égale à 15 minutes.

Uniformité de dimensions

But : vérifier que les comprimés ont les mêmes dimensions

Procédé : Prendre 10 comprimés au hasard et à l'aide d'un pied-à-coulisse mesurer le diamètre et l'épaisseur en mm (11).

Identification du principe actif (Artemether)

Norme : La solution doit virer au jaune.

Procédé : une quantité équivalente de 0.08g d'Artemether est pesée, puis ajouter 40 ml d'alcool absolu, agiter et filtrer. La moitié du filtrat est évaporée jusqu'à environ un millilitre. On ajoute 0.1g d'iode de potassium, et le tout est chauffé jusqu'à obtention d'une coloration jaune (10)

Deux autorisations pour la réalisation de ce travail ont été obtenues respectivement à l'Institut de Recherches Médicales et d'Études de Plantes Médicinales au Cameroun et à l'Université de Liège en Belgique.

D. Analyse statistique

Le test ANOVA (Analysis of Variance) a été utilisé pour évaluer l'effet du circuit sur le marché. Les tests

Posthoc de Hochberg et Games-Howell ont été utilisés pour comparer les résultats des circuits formels, informels.

L'indice de qualité de chaque paramètre a été calculé en termes de proportion en utilisant les valeurs recommandées (normes).

L'indice de qualité global a été calculé en employant la moyenne pondérée de l'indice de qualité de chaque paramètre.

RÉSULTATS**A. Répartition de l'échantillon**

Nous avons assimilé le marché légal à celui formel ou conventionnel et le marché illicite à l'informel ou non conventionnel. Le nombre d'échantillon était également réparti entre le secteur légal (06 dans le public, 09 dans le privé) et le secteur illicite (15).

TABLEAU II : RÉPARTITION SELON LE LIEU DE PRÉLÈVEMENT

Lieux de prélèvement	Secteurs		Total n (%)
	Formel	Informel	
CHUY	3	0	3 (10)
HUY	3	0	3 (10)
Laborex	3	0	3 (10)
Marché Central	0	9	9 (30)
Marché Mokolo	0	6	6 (20)
Officine	6	0	6 (20)
Total	15	15	30 (100)

CHUY= Centre Hospitalier Universitaire. HUY= Hôpital Central de Yaoundé

21 échantillons (9 dans le circuit formel et 12 dans le circuit informel) provenaient d'Asie (Inde) et 9 échantillons (6 dans le circuit formel et 3 dans le circuit informel) d'Amérique.

Température lors de l'achat

Selon la monographie (10), le médicament à base d'Artemether - Luméfantine 20/120 doit être conservé à une température inférieure à 30°C. Douze lots (80%) du marché illicite ont été prélevés sous une température supérieure à 30°C.

Tableau III : Température lors de l'achat

Température (°C) lors de l'achat	Secteur formel	Secteur informel	Total
18,00	9 (60)	0 (0)	9 (30)
20,00	3 (20)	0 (0)	3 (10)
25,00	3 (20)	0 (0)	3 (10)
28,00	0 (0)	3 (20)	3 (10)
32,00	0 (0)	6 (40)	6 (20)
35,00	0 (0)	6 (40)	6 (20)
Total	15 (100)	15 (100)	30 (100°)

B. Analyse des lots**Étiquetage**

En ce qui concerne l'emballage primaire, nous avons noté 100% de présence pour la DCI, dosage par unité, fabricant, date de fabrication, date de péremption, numéro de lot et conservation.

Neuf lots (30%) ne possédaient pas d'emballage secondaire. Sur les 21 qui en avaient, 9 étaient issues

du circuit et informel et 12 du circuit formel. Par ailleurs, nous avons observé dans le circuit informel 03 lots avec la mention « ne peut être vendu hors du Nigeria ».

Contrôle visuel

Tous les comprimés étaient de forme ronde convexe, sans enrobage. Dans 80% des cas ils étaient sécables. Nous avons retrouvé 03 lots (9,99%) qui n'avaient pas de couleur uniforme, tous issus du marché illicite (un lot jaune blanchâtre et un lot jaune blanchâtre avec des taches rouges).

Uniformité de masse et de dimensions

Sur les deux critères de masse et de dimensions, tous les lots de notre échantillon étaient conformes.

Test de dureté

Nous avons retrouvé 06 lots (19,67%) non conformes parmi lesquels 01 lot prélevé dans le marché légal et 05 lots du marché illicite.

Test de désagrégation

Nous n'avons pas observé de non-conformité.

Test de friabilité

Trois lots (10%) étaient non conformes, tous issus du marché illicite tandis que tous les lots du marché formel étaient conformes.

Identification du principe actif

Nous avons observé 03 (10%) lots qui ne possédaient pas de principe actif (Artemether). Ces lots avaient tous été pris dans le marché illicite (au marché central).

C. Conformité globale

La conformité globale était de $93,34 \pm 0,02$ dans le secteur formel et $59,54 \pm 0,04$ dans le secteur informel pour une moyenne de $76,67 \pm 0,02$ sur l'ensemble de l'échantillon.

Tableau IV : Conformité selon le lieu de prélèvement

Lieu de prélèvement	Conformité en %		Total
	Oui	Non	
CHUY	100	0	100
HCY	100	0	100
Laborex	100	0	100
Marché central	66,66	33,34	100
Marché Mokolo	50	50	100
Officine	83,33	16,67	100
Général	76,66	23,34	100

DISCUSSION

Des 30 échantillons analysés, 07 étaient non conformes soit un taux de 23,33%. Ce pourcentage est supérieur à celui de Kouonang Serge (12), 5,90%, qui a travaillé sur 03 molécules antipaludiques et de Djim-Madjim Madingar (12), 14,46% mais inférieur à celui de Mbadinga Carine (8), 25,70% sur le contrôle qualité de l'Amodiaquine.

En fonction du test d'uniformité de masse : Nous n'avons pas observé de non-conformité

Tout comme l'étude de Kouonang (9). Mais ce résultat est contraire à celui de Djim Madjim (12) qui avait décelé 01 échantillon non conforme dans son étude, ainsi que Mbadinga (8). L'uniformité de masse est importante car représente une preuve de la bonne répartition du principe actif et des excipients. Une non-conformité à ce test pourrait entraîner soit un sous dosage, soit un surdosage en principe actif; par conséquent des échecs thérapeutiques, des intoxications et des résistances.

En fonction du test de dureté

Six 06 lots (19,67) sont non conformes avec 01 lot prélevé dans le marché légal et 05 lots du marché illicite. Cette non-conformité a une influence sur la biodisponibilité du principe actif car le médicament sera soit rapidement soit lentement dissout dans l'organisme, on observera un retard de libération du principe actif et de son action thérapeutique. C'est ainsi que Kouonang Serge avait 05 échantillons non conformes sur 101 (9) et Oumarou Garba 04 sur 149 (13) pour le test de la désagrégation.

En fonction du test de désagrégation : Nous n'avons pas observé de non-conformité.

Ce résultat est différent de celui de Kouonang (9), qui avait retrouvé 05 échantillons qui présentaient une non-conformité à ce test.

En fonction de l'identification du principe actif

Nous avons observé 03 (10%) lots sans principe actif (Artemether). Ces lots ont été prélevés dans le marché illicite.

Cette absence peut s'expliquer par le phénomène de contrefaçon et la croissance du marché illicite dans la région de l'étude. Il a un impact sur le traitement du patient, entraînant soit des échecs thérapeutiques, soit des intoxications.

Ce taux est supérieur à celui de Mbadinga qui avait 1 échantillon (5,3%) sur 19 qui ne possédait pas de principe actif (8).

De même, lors d'une étude menée par ReMed en 1994, des 47 échantillons non-conformes, 16 ne contenaient pas le principe actif annoncé (14).

Répartition de la conformité globale selon le secteur de prélèvement

Les échantillons non conformes ont été retrouvés en majorité dans le secteur illicite (40,1%), le secteur légal

est très peu représenté (6,66%). On observe que le taux de non-conformité du secteur illicite correspond à 6 fois la valeur du secteur légal.

L'étude faite par le ReMed en 1994 sur le marché illicite camerounais avait déterminé un taux inférieur (17,537%) (14) ainsi que celle réalisée à Niamey en 2004 (24%) (15).

Répartition de la conformité selon le continent

L'Asie est le seul continent représenté dans les non-conformités (33,34%), comme l'étude de Mbadinga Carine où l'Asie était le continent le plus représentatif avec 34,2% (8). Par contre tous les échantillons d'origine américaine étaient conformes, ce qui rejoint l'étude d'Oumarou Garba qui n'avait retrouvé aucune non-conformité pour les lots provenant de l'Amérique (13).

Cependant, il est capital de garder à l'esprit que le contrôle de la qualité, n'est pas une fin en soi et qu'il peut, s'il est utilisé seul, conduire à de fausses sécurités ou à des rejets irrationnels de médicaments en raison de l'utilisation de méthodes d'analyse non appropriées. Il serait indispensable de prendre en compte, les études de stabilité et de bioéquivalence des médicaments génériques qui sont respectivement les garants de leur sécurité et de leur efficacité (16). Nous pouvons rappeler à cet effet que, la santé du patient qui doit être le principal souci du pharmacien, passe non seulement par la qualité du médicament, mais aussi par sa sécurité et son efficacité.

CONCLUSION

Notre étude a porté sur l'évaluation pharmacotechnique d'une association d'antipaludique : Artemether – Luméfantine 20/120 cp vendus dans les marchés légal et illicite de Yaoundé. Trente (30) échantillons ont fait l'objet d'une analyse, 23 (80,1%) sont conformes et 7 (23,33%) sont non conformes. Le secteur illicite est le plus touché avec un taux de 19,99% contre 3,34% du secteur légal, et uniquement retrouvé dans le secteur privée. L'Asie (Inde) étant le seul continent où on a décelé des non-conformités. Les plus retrouvés sont de plusieurs types : l'absence de principe actif (3 lots), la non-conformité de dureté (7 lots), la non-conformité de friabilité (3 lots), l'étiquetage (3 lots), le contrôle visuel des comprimés. Ces non-conformités sont probablement dues à un problème de fabrication, au non-respect de la réglementation pharmaceutique et

aux conditions de conservation inadéquates. Au regard de ces résultats, nous pensons avoir apporté notre modeste contribution dans la lutte contre la contrefaçon médicamenteuse.

REFERENCES

1. Newton P.N., Green M.D., Fernandez F.M., Day N.P., White N.J. Counterfeit anti-infective drugs. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(9): 602-13.
2. Raufu A. Nigeria leads fight against « killer » counterfeit drugs. *Bull World Health Organ* 2006; 84(9): 689-690.
3. Pouillot R., Bilong C., Boisier P., Ciss M., Moumouni A., Amani I. et al. Le circuit informel des médicaments à Yaoundé et Niamey : étude de la population des vendeurs et de la qualité des médicaments distribués. *Santé publique* 2007. P13.
4. OMS. Journée mondiale de lutte contre le paludisme 25 avril 2014; investir dans l'avenir vaincre le paludisme. 2014. <http://www.who.int/campaigns/malaria-day/2014/event/fr/28/04/2014>.
5. The Cameroon malaria research and control report 2008-2011, p117.
6. Ministère de la Santé Publique (MINSANTE). Rapport des activités du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNPL), 2012, p 69.
7. Mary C., Dany M. Altmann, Ogobara Doumbo, Morpeth S, Zulfiqar, Bhutta A., and Keith P. Klugman (Center for Disease Control and prevention). Ahead of print – surveillance for antimicrobial drug resistance in under-resourced countries; volume 20; number 3; March 2014.
8. MBADINGA MBADINGA C.G. Contrôle de qualité de l'Amodiaquine et de la Quinine au LNS du Mali; FMPOS/ Université de Bamako ; 2004 ; 95p.
9. KOUONANG K.S. Contrôle de la qualité de trois antipaludiques dérivés de l'Artémisinine: Artésunate – Artémether – Dihydroartémisinine; FMPOS/ Université de Bamako ; 2004 ; 76p.).
10. Pharmacopée Internationale. Tests and general requirements for dosage form pharmaceutical substances and tablets. Third edition. Vol 5. OMS. GENEVE.
11. Saint Paul IV, Procédure de contrôle des comprimés AQ Pr PF 16, 2011, P 6.
12. DJIM-MAGJIM M. Contrôle qualité des médicaments : cas des antipaludéens au Burkina Faso. Th D, Pharmacie. Université de Bamako. 2008. P105.
13. GARBA MAMATA M. Contrôle de qualité de certains antiparasitaires (Métronidazole, Mébendazole, Niclosamide, Praziquantel) au Laboratoire National de la Santé. Th D, Pharmacie, Université de Bamako, 2003.
14. Réseau Médicaments et Développement (REMEDI). Marché pharmaceutique parallèle, vente illicite et santé publique, 1994.
15. HAMANI A.I. Médicament de la rue à Niamey; modalités de vente et contrôle de qualité de quelques anti- infectieux, Université de Bamako, 2005.
16. Andriollo. O, Machuron.L, Videau J.Y et al. Approvisionnement pour l'aide humanitaire ou les pays en développement I qualité du médicament essentiel multisource. *STP Pharma pratiques* 7(6), 1997. p : 412-429.