



## Article Original

## Contrôle de la Qualité des Antipaludiques à Base d'Artemether-Luméfántrine Vendus dans les Officines de Bamako

### Quality control of artemether-lumefantrine-based antimalarials sold in pharmacies in Bamako

Cisse Mody<sup>1,3,4</sup>, Dembele Ousmane<sup>1,3</sup>, Keita Ousmane<sup>2</sup>, Sidibe Awa<sup>2</sup>, Sow Fatoumata Tata<sup>1</sup>, Adamou Mohamadou<sup>2</sup>, Cisse B Moussa<sup>1,3</sup>, Coulibaly Seydou Moussa<sup>1</sup>, Sangare Modibo<sup>5</sup>, Koumare Y Benoît<sup>1,3</sup>

## RÉSUMÉ

**Introduction.** Au Mali, le paludisme représente l'une des premières causes de consultation médicale et de mortalité. Ceci pourrait être dû à la résistance des souches plasmodiales et/ou à l'inefficacité des antipaludiques utilisés qui sont souvent de mauvaise qualité. L'objectif de notre étude était de contrôler la qualité de l'association d'antipaludique Artemether-Luméfántrine, sous la forme de comprimé, vendue dans les officines de la commune IV du district de Bamako. **Méthodologie.** Il s'agissait d'une étude analytique qualitative et quantitative, réalisée au sein du service de contrôle de qualité des médicaments du Laboratoire National de la Santé de Bamako. Les échantillons étaient au nombre de six (6) lots de quatre (4) antipaludiques à base d'Artemether-luméfántrine 80/480 mg. Les différentes méthodes d'analyse utilisées ont été les méthodes physico-chimiques telles que les tests d'uniformité de masse; de dureté; de friabilité et la désintégration. La colorimétrie ; la CCM et la CLHP ont été utilisées pour l'identification et le dosage des principes actifs des échantillons. **Résultats.** L'échantillonnage a concerné 24 échantillons analysés, dont 16 étaient conformes, soit un taux de 66,66% et 8 étaient non conformes soit 33,34%. Les non conformités descellées concernaient uniquement le surdosage. Aucun cas de sous-dosage ou d'absence de principes actifs n'a été obtenu. **Conclusion.** Aucun cas d'absence ou de sous dosage de principes actifs n'a été obtenu. Le sous-dosage des antipaludiques entraîne l'échec du traitement et la résistance des souches plasmodiales. D'autres études supplémentaires doivent être faites pour apporter plus de lumière sur la qualité des combinaisons d'antipaludiques.

## ABSTRACT

**Introduction.** Malaria is one of the leading causes of medical consultations and mortality in Mali. This could be due to the resistance of plasmodial strains and/or the ineffectiveness of the antimalarials used, which are often of a poor quality. Since 2013, WHO has received 1500 reports of substandard or falsified products, including antimalarials. The objective of our study was to control the quality of the association of antimalarial Artemether-Lumefantrine, in the form of tablets, sold in the pharmacies of the commune IV of the district of Bamako. **Materials and Methods.** This was a qualitative and quantitative analytical study, carried out within the drug quality control department of the National Health Laboratory of Bamako. The different analytical methods used were physico-chemical methods such as mass uniformity tests; hardness; friability and disintegration. While colorimetry; TLC and HPLC were used for the identification and assay of the active ingredients in the samples. **Results.** We analyzed 24 samples, of which 16 were compliant, i.e. a rate of 66.66% and 8 were non-compliant, i.e. 33.34%. The unsealed non-conformities only concerned the overdose. We did not find either an underdosing or an absence of active ingredients in a sample. **Conclusion.** No case of absence or under-dosage of active ingredients was obtained. Underdosage of antimalarials leads to treatment failure and resistance of plasmodial strains. Further studies are needed to shed light on the quality of antimalarial combinations in Mali.

<sup>1</sup>Laboratoire National de la santé de Bamako

<sup>2</sup>Institut des Sciences Appliquées de l'Université des Sciences Techniques et des Technologies de Bamako. BP E 3206

<sup>3</sup>Faculté de pharmacie de l'Université des Sciences Techniques et des Technologies de Bamako. BP 1805.

<sup>4</sup>Laboratoire de chimie organique et de substances naturelles, Faculté de Sciences et Techniques de l'Université des Sciences Techniques et des Technologies de Bamako. BP E 3206

<sup>5</sup>faculté de Médecine et d'Odontologie –Stomatologie de l'Université des Sciences Techniques et des Technologies de Bamako. BP E 3206

**Correspondance :** Dr Cisse Mody  
Adresse/téléphone :  
[monoci89@gmail.com](mailto:monoci89@gmail.com)  
/+22376103476

**Mots clés :** Antipaludiques ;  
Qualité ; artemether-luméfántrine

**Keywords:** Antimalarials;  
artemether-luméfántrine Quality ;  
Active ingredient

## INTRODUCTION

Le paludisme ou malaria est l'infection parasitaire la plus fréquente et aussi l'une des plus dangereuses dans le monde. Il est causé par des parasites du genre *Plasmodium*, transmis à l'Homme par la piqûre de moustiques infectés du genre *Anophèle* appelés vecteurs. Il existe cinq (5) espèces de *Plasmodium* responsables du paludisme chez l'Homme : *Plasmodium falciparum* (la

plus dangereuse) ; *Plasmodium vivax* ; *Plasmodium malariae* ; *Plasmodium ovale* et *Plasmodium knowlesi*. Au niveau mondial, le nombre de cas de paludisme est estimé à 228 millions en 2018 avec 405 milles décès, contre 312 millions en 2017 avec 416 000 cas de mortalité [1]. A elle seule, la région Afrique de l'OMS a enregistré 94% des décès liés au paludisme dans le monde en 2018 [1]. En 2000, l'OMS a estimé les pertes économiques,

dues au paludisme, de l'Afrique à 12 milliards de dollars US. Ce qui met cette maladie au rang des fléaux qui freinent le développement du continent [1]. Au Mali, le nombre de cas confirmés en 2018 s'élève à plus de 2 millions 700 mille personnes avec 1778 décès. Il est responsable de 13% de mortalité et représente la première cause de décès des enfants de moins de 5 ans et la première cause d'anémie chez les femmes enceintes [2].

Les principales mesures de lutte contre le paludisme prévoient : l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, la pulvérisation des maisons d'insecticide à effet durable et le traitement des cas confirmés par des médicaments antipaludiques efficaces [3]. Un antipaludique est une préparation pharmaceutique permettant de détruire le *plasmodium* ou de bloquer sa croissance afin de prévenir ou guérir le paludisme. Dans plusieurs régions du monde, les parasites sont devenus résistants aux médicaments antipaludiques. C'est pour cette raison que l'OMS recommande l'utilisation des CTA, qui sont des antipaludiques qui combinent à eux seuls, 2 groupes de principes actifs qui agissent différemment de manière synergique [2]. Depuis 2013, l'OMS a reçu 1500 signalements de cas de produits de qualité inférieure ou falsifiés. Parmi ceux-ci, les antipaludiques et les antibiotiques sont les plus fréquemment cités [3]. Notre étude avait pour objectif de Contrôler la qualité des médicaments antipaludiques à base d'Artémether-Luméfantine, sous forme de comprimé, vendus dans les officines en commune IV du district de Bamako. En plus, d'un constat réel, certains malades se plaignent des antipaludiques (spécialités) vendus dans les officines. Ils affirment que la maladie persiste après le traitement à travers les signes cliniques. Tout ceci démontre que les patients prennent probablement des médicaments inefficaces qui ne peuvent ni traiter ni prévenir la maladie. Ce qui constitue non seulement un gaspillage d'argent mais représente également un grave danger pour la santé de ces populations. C'est pour ces raisons, que nous avons initié cette étude qui est basée sur le contrôle de qualité des médicaments antipaludiques, à base d'Artémether-Luméfantine, vendus dans les officines en commune IV du district de Bamako.

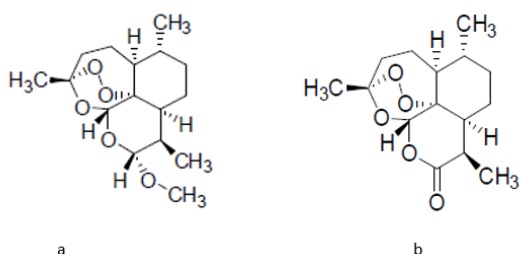


Figure 1: Structure chimique de l'Artémether(a) et l'Artémisinine (b) [4,5] (Mariette, Régine SALERY)

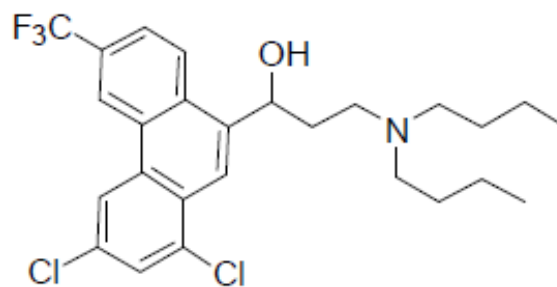


Figure 2 : Structure chimique de Luméfantine [5]

Ces spécialités prélevées contiennent-elles les principes actifs aux doses indiquées sur l'emballage ?

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

### Période et cadre de l'étude

Il s'agissait d'une étude analytique qualitative et quantitative de type prospective qui a été réalisée au sein du Service de Contrôle de Qualité des Médicaments (SCQM) du Laboratoire National de la Santé (LNS) du Mali à Bamako. L'étude s'est déroulée de Juin à Septembre 2020.

### Réactifs et solvants

- Acétate d'Ethyle, Acide Acétique Anhydre, Acide Chloridrique ; Ethanol ; Iode ; Iodure de Potassium ; Méthanol ; Combiart-DT (standard ART et LUM) ; Toluène

### Appareils

- Désagrégateur Agilent technologies ; Duromètre Erweka ; Friabilimètre Erwek, CLHP Agilent technologies, plaque de CCM

### Echantillonnage

Les échantillons analysés provenaient de 2 grandes pharmacies situées en commune IV du district de Bamako. Ils étaient au nombre de six (6) lots de quatre (4) antipaludiques à base d'Artemether 80 mg combiné à de la Luméfantine 480 mg. Des comprimés destinés à la voie orale chez les adultes. Après échantillonnage, les médicaments ont été analysés au laboratoire par les techniques de dosage reconnues par les Pharmacopées américaine et européenne ainsi que les Monographies internes en vigueur.

### Méthodes

#### Examen visuel

**Etiquetage :** Sur le conditionnement, nous avons vérifié que les informations suivantes figuraient sur les emballages secondaires des médicaments : nom du produit, nom des principes actifs (PA), la quantité des PA contenus dans un comprimé, numéro de lot attribué par le fabricant, date de fabrication et de péremption du produit, nom et adresse du fabricant, les instructions sur la conservation et le stockage du produit [5 ;6].

**Apparence Physique et caractères organoleptiques :** consiste à déterminer l'aspect, la couleur, l'odeur, la forme, la surface et l'épaisseur des comprimés. La figure 3 illustre les 2 emballages et les comprimés.



Figure3: Examen visuel des emballages et des comprimés

**Uniformité de masse :** Nous avons pesé individuellement 20 unités de comprimés à l'aide d'une micro balance RADWAG. Puis la moyenne, l'écart-type et le Coefficient de Variation (CV) ont été calculés.

$$CV = \frac{\text{Ecart-type}}{\text{Moyenne}} * 100$$

**Test de friabilité :** Dix (10) comprimés ont été prélevés, dépoussiérés puis pesés à l'aide d'une coupelle de pesée. Ils ont été mis dans le tambour de l'appareil de friabilité qui a effectué des mouvements de rotation pendant 4 minutes à raison de 25 tours/minute. Les comprimés ont été repesés à la fin et la perte massique en pourcentage a été calculée selon la formule suivante :

$$\%M = \frac{(M1 - M2)}{M1} * 100$$

**Légende :** %M : perte massique ;

**M1 :** masse des comprimés avant le test ;

**M2 :** masse des comprimés après le test.

**Test de dureté :** Le diamètre de trois (3) comprimés prélevés au hasard ont été déterminés à l'aide d'une règle graduée puis ils ont été mis de façon individuelle dans le Duromètre ERWEKA qui a exercé une pression sur eux afin de les casser. La force exercée s'affiche alors sur l'écran de l'appareil.

**Test de désagrégation :** Le bain-marie de l'appareil à désagrégation a été mis à chauffer. Dans chaque béccher de 1L, nous avons mis 700 mL d'eau distillée. Les bécchers ont été mis dans le bain-marie et la température y a été vérifiée fréquemment à l'aide d'un thermomètre jusqu'à obtention de 37°C ± 2. Les médicaments ont ensuite été introduits dans chacun des 6 tubes du panier de

désagrégation qui ont été placés sur le bras de l'appareil. Un chronomètre a été déclenché après avoir mis le moteur en marche assurant le mouvement vertical du panier en route [6].

**Test colorimétrique pour l'Artémether :** Une quantité de poudre de l'échantillon contenant 80 mg d'Artémether a été introduite dans une erlenmeyer où 40 mL d'éthanol absolu y ont été ajoutés. Le mélange a été agité puis filtré. La moitié du filtrat a ensuite été évaporée jusqu'à environ 1 mL dans lequel 0,1 g d'iodure de potassium a été mis. Le tout chauffé jusqu'à l'obtention d'une coloration jaune [6]

**Chromatographie sur Couche Mince (CCM) :** Pour réaliser cette analyse, nous avons employé la méthode décrite dans le document de l'USAID/USP promoting the quality of medicines [7].

### Cas de l'Artémether

- Préparation de la solution témoin du stock : un comprimé entier de Combiart-DT (étalon de référence) qui contient 20 mg d'artémether combiné à 120 mg de luméfántrine a été trituré puis dilué avec 9 mL de méthanol et 1 mL d'acide acétique anhydride dans une fiole de 25 mL. Les flacons ont été fermés puis agités pendant 3 minutes jusqu'à dissolution d'une grande partie des solides. En plus de la luméfántrine, cette solution contient 2 mg/mL d'artémether total et a été étiquetée en tant que « Solution Témoin du Stock d'artémether ».
- Préparation de la solution témoin d'usage 100% (limite supérieure) : Pas de dilution supplémentaire de la solution témoin du stock car elle constitue déjà la concentration de travail final de 2 mg/mL d'artémether total et a été étiquetée « Solution Témoin d'Usage d'artémether 100% ».
- Cette solution constitue un médicament de bonne qualité contenant 100% d'artémether [7].
- Préparation de la solution témoin d'usage 80% (limite inférieure) : nous avons introduit 4 mL de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 mL puis 1 mL de méthanol a été ajouté. Cette solution avait une concentration finale de 1,6 mg/mL d'artémether total qui constitue un produit de moindre qualité contenant seulement 80% de la quantité d'artémether comme l'indique l'étiquette du médicament. C'est la limite la plus basse acceptable pour tout produit pharmaceutique approprié [7].
- Préparation de la solution essai du stock : Une quantité de poudre contenant 20 mg d'artémether a été calculée et pesée puis introduite dans un flacon de verre de laboratoire. Nous y avons ajouté 5 mL de méthanol et 0,55 mL d'acide acétique anhydre. Le flacon a été fermé et agité pendant 3 mn environ. La solution a ensuite été laissée au repos pendant 5 mn pour que les résidus non dissous se déposent au fond.
- Préparation de la solution essai d'usage : nous avons introduit 2,5 mL de la solution essai du

stock dans une fiole de 10 ou 2 mL de méthanol y ont été ajoutés et agités.

Cette solution renferme 2 mg/mL d'artémether total comme celle de la solution témoin d'usage supérieure.

- **Solvant de migration** : 18 mL de toluène, 4 mL d'acétate d'éthyle et 2 mL d'acide acétique anhydre ont été introduits dans une cuve chromatographique. Les parois de la cuve ont été bordées avec du papier filtre puis elle a été fermée pendant au moins 15 minutes avant utilisation pour permettre sa saturation par les vapeurs de solvant. Les plaques CCM ont ensuite été déposées dans la cuve qui a été fermée. L'élution de la phase mobile a été observée jusqu'aux  $\frac{3}{4}$  de la plaque CCM qui a été retirée par la suite. La ligne de front du solvant a été marquée au crayon et la plaque a été chauffée afin d'évaporer le solvant [7].
- **Révélation des tâches** : Les tâches d'artémether ne sont pas immédiatement observables après la migration donc nécessitent un révélateur qui est l'acide sulfurique. Pour cela, les plaques CCM ont été immergées dans une solution de révélation constituée de 190 mL de méthanol et 10 mL d'acide sulfurique concentré. Elles ont ensuite été séchées sur une plaque chauffante où les tâches d'artémether sont apparues progressivement à la lumière du jour.

#### Cas de Luméfántrine

- **Préparation de la solution témoin du stock** : un comprimé entier de Combiart-DT (étalon de référence) qui contient 20 mg d'artémether combiné à 120 mg de luméfántrine a été trituré puis dilués avec 45 mL de méthanol et de 5 mL d'acide acétique anhydre dans une fiole de 100 mL. Les flacons ont été fermés puis agités pendant 3 minutes jusqu'à dissolution d'une grande partie des solides. En plus de l'artémether, cette solution contient 2,4 mg/mL de luméfántrine total et a été étiquetée en tant que « Solution Témoin du Stock de luméfántrine ».
- **Préparation de la solution témoin d'usage 100% (limite supérieure)** : 1 mL de la solution témoin du stock et 2 mL de méthanol ont été introduits dans une fiole de 10 mL. La fiole a été fermée et agitée. Cette solution contient 0,8 mg/mL de luméfántrine totale et a été étiquetée « Solution Témoin d'Usage de Luméfántrine 100% ». Cette solution constitue un médicament de bonne qualité contenant 100% de Luméfántrine.
- **Préparation de la solution d'usage 80% (limite inférieure)** : 4 mL de la solution témoin du stock et 11 mL de méthanol ont été introduits dans une fiole de 25 mL. La fiole a été fermée et agitée. Cette solution contient 0,64 mg/mL de Luméfántrine totale qui constitue un produit de moindre qualité contenant seulement 80% de la quantité de Luméfántrine comme l'indique

l'étiquette du médicament et a été étiquetée « Solution Témoin d'Usage de Luméfántrine 80% ». C'est la limite la plus basse acceptable pour tout produit pharmaceutique approprié [7].

- **Préparation de la solution essai du stock** : Une quantité de poudre contenant 120 mg de luméfántrine a été calculée et pesée puis introduite dans un flacon de verre de laboratoire. Nous avons versé 5 mL de méthanol et 0,55 mL d'acide acétique anhydre dans ce flacon. Le flacon a été fermé et agité pendant trois minutes environ. La solution a ensuite été laissée pendant cinq minutes pour que les résidus non dissous se déposent au fond [7].
- **Préparation de la solution essai d'usage** : 1 mL de la solution essai du stock a été introduit dans une fiole puis 23,5 mL de méthanol et 2,5 mL d'acide acétique anhydre y ont été ajoutés. La fiole a été fermée, agitée et étiquetée en tant que « Solution Essai d'Usage de Luméfántrine ». L'uniformité des dépôts a été vérifiée sous une lampe UV de 254 nm.
- **Migration** : 18 mL d'acétate d'éthyle, 4 mL de méthanol et 2 mL d'acide acétique anhydre ont été introduits dans une cuve chromatographique. Les parois de la cuve ont été bordées avec du papier filtre puis elle a été fermée pendant au moins 15 minutes avant utilisation pour permettre sa saturation par les vapeurs de solvant. Les plaques CCM ont ensuite été déposées dans la cuve qui a été fermée. L'élution de la phase mobile a été observée jusqu'aux  $\frac{3}{4}$  de la plaque CCM qui a été retirée par la suite. La ligne de front du solvant a été marquée au crayon et tout le résidu de solvant a été évaporé avec une plaque chauffante.
- **Révélation des tâches** : tous les résidus de solvant ont été séchés et les tâches ont été observées sous la lampe UV de 254 nm.

#### Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP)

- Conditions instrumentales et analytiques : l'analyse a été réalisée avec un système CLHP AGILENT 1260 (voir figure 11) dans les conditions suivantes :
  - Phase stationnaire : colonne C18 (250 x 4.5 mm x 5 $\mu$ m) ;
  - Phase mobile : méthanol et un tampon d'orthophosphate de dihydrogène de potassium (4.1g/L) dans un rapport (50:50). Le mélange a été filtré et dégazé ;
  - Débit de la pompe : 1.0 mL/min ;
  - Détecteur : la détection UV a été effectuée à 273 nm ;
  - Injection : le volume d'injection était de 20  $\mu$ L.
- Préparation de la solution échantillon : une quantité de poudre de l'échantillon contenant 20

mg d'artémether (qui correspond à 120 mg de luméfántrine) a été pesée puis introduite dans une fiole jaugée de 100 mL. Nous avons ajouté 85 mL de méthanol puis la solution a été soniquée pendant 20 minutes. Après avoir refroidie à la température ambiante, elle a été filtrée à travers un filtre de 0,45 µm. Ensuite nous sommes passés à la lecture

- Préparation de la solution standard : la solution standard a été préparée dans les mêmes conditions analytiques que l'échantillon [7].

## RÉSULTATS

### Examen visuel

Le résultat de l'examen visuel des emballages et des comprimés est enregistré dans le tableau II.

échantillon	Nombre de lot	Couleurs et aspect	Informations sur l'emballage	Conforme
Artefan <sup>®</sup>	6 lots/ spécialité	Comprimé jaune mono sécable sans enrobage	Nom du produit	oui
			Nom et adresse du fabricant	oui
Coartem <sup>®</sup>	6 lots/ spécialité	Comprimé jaune mono sécable sans enrobage	Nom et dosage du PA	oui
			Conservation et manutention	oui
Laritem <sup>®</sup>	6 lots/ spécialité	Comprimé jaune mono sécable sans enrobage	Information lisibles sur l'emballage	oui
			Date péremption	oui
			Date fabrication	oui
			Numéro de lot	oui

Les échantillons étaient au nombre de 6 lots constitués de trois spécialités différentes : Artefan<sup>®</sup>, Coartem<sup>®</sup> et Laritem<sup>®</sup>. Ils étaient tous des comprimés jaunes, mono sécables, sans enrobage et de forme oblongue.

### Uniformité de masse et test de désagrégation

Les résultats relatifs aux tests d'uniformité de masse et de désagrégation sont dans le tableau III.

N° de lot	PM (g)	ET	CV	TD	Norme
20-01	0,9687	0,00692965	0,7%	42"	≤ 15"
20-02	0,98535	0,00205061	0,2%	09'16"	
20-03	0,979665	0,00940452	0,95%	03'44"	
20-04	0,67295	0,00561031	0,58%	17"	
20-05	0,96416	0,00674912	0,7%	03'07"	
20-06	0,988	0,007904	0,8%	07'23"	

PM : Poids moyen ; ET : écart type ; CV Coefficient de Variation  
 TD : Temps de désagrégation. Norme : Norme de désagrégation selon la P.E  
 ' : Seconde ; " : Minute

D'après la Pharmacopée Européenne (P.E), lorsque le Poids Moyen > 250 mg, le Coefficient de Variation (CV) ne doit pas excéder 5%.

### Test de friabilité

Ce test tient compte de la perte poids des lots de comprimés

Tableau IV : Représente la perte massique des comprimés après le test de friabilité

N° de lot	M1 (g)	M2 (g)	%M
20-01	9,90149	9,88937	0,1%
20-02	10,05858	10,04033	0,2%
20-03	9,87422	9,86950	0,05%
20-04	9,80776	9,80247	0,05%
20-05	9,78617	9,77486	0,1%
20-06	9,96916	9,94274	0,3%

M1 : masse des comprimés avant le test ;  
 M2 : masse des comprimés après le test ;  
 %M : perte massique des comprimés en pourcentage

Selon la Pharmacopée Internationale, La perte en masse maximale considérée comme acceptable est de 1%. L'observation du tableau IV nous montre que tous les échantillons se situent dans cette norme.

### Test de dureté

Les résultats du test de dureté sont enregistrés dans le tableau V.

Tableau V : Résultat du test de dureté des différents de lots

N° de lot	Moyenne force exercée (Newton)	Force minimale (Newton)	Force maximale (Newton)
20-01	169	161	181
20-02	464	432	489
20-03	214,66	207	221
20-04	151,66	122	176
20-05	180,66	176	189
20-06	435	389	487

L'analyse du tableau V démontre que la plus grande pression de cassure a été exercée sur les comprimés du lot 20-02 et la plus petite pression, sur les comprimés du lot 20-04

### Test colorimétrique (Artémether)

Tous les échantillons étaient conformes au test colorimétrique. Ils ont tous viré au jaune avec ajout du réactif iodure dans les solutions préparées.

### Chromatographie sur Couche Mince

Le tableau VI donne les valeurs du Rf pour chaque lot analysé

Tableau VI : Résultat du test des CCM.

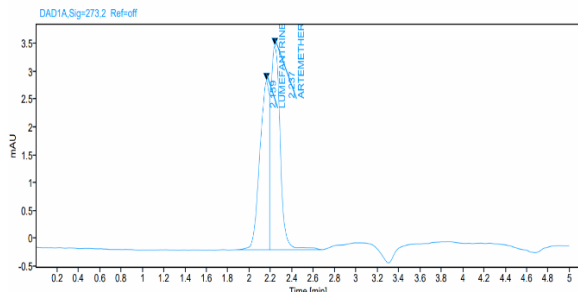
N° de lot	Rf standards		Rf échantillons		%Rf	
	A	L	A	L	A	L
20-01	0.6	0.66	0.6	0.66	0	0
20-02	0.6	0.05	0.6	0.05	0	0
20-03	0.6	0.75	0.6	0.75	0	0
20-04	0.6	0.7	0.6	0.7	0	0
20-05	0.6	0.75	0.6	0.77	0	2.66
20-06	0.6	0.8	0.6	0.8	0	0

A : Artémether L : Luméfántrine

Selon la Pharmacopée Américaine, le %Rf ne doit pas excéder 5%. L'observation du tableau VI démontre que tous les lots ont un Rf de 0%, excepté le lot 20-05 qui a un Rf égal à 2,66%. Tous les échantillons analysés ont donc répondu à la norme.

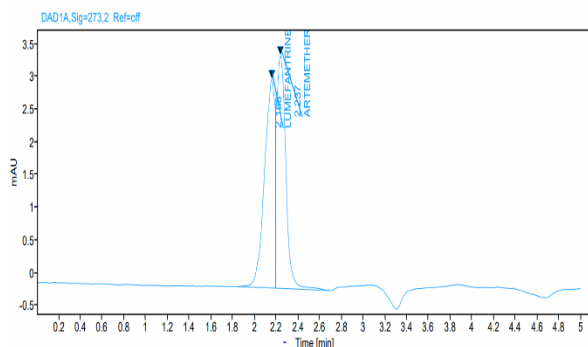
**Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP)**

Le tableau VII représente la moyenne des Temps de Rétention (RT) du standard et des échantillons et la figure 11, les chromatogrammes du standard et des échantillons du lot 20-01.



**Tableau I: Temps de Rétention du standard et des échantillons.**

RT Artémether						
Standard	Lot 20-01	Lot 20-02	Lot 20-03	Lot 20-04	Lot 20-05	Lot 20-06
<b>2,2304 min</b>	2,238 min	2,2375 min	2,2385 min	2,238 min	2,2395 min	2,2395 min
RT Luméfantine						
Standard	Lot 20-01	Lot 20-02	Lot 20-03	Lot 20-04	Lot 20-05	Lot 20-06
<b>2,1558 min</b>	2,1615 min	2,1625 min	2,163 min	2,158 min	2,16 min	2,1595 min



**Figure 4 :** Chromatogramme du standard et d'un échantillon

L'analyse du tableau VII montre que le temps de rétention des échantillons et celui du standard sont sensiblement les mêmes. Le chromatogramme montre que les pics de l'artémether du standard et de l'échantillon sont apparus au même temps, soit à 2,237 minutes. Les pics de la luméfantine du standard et de l'échantillon sont apparus à des temps sensiblement égaux, soit respectivement, à 2,159 min et 2,156 min. Les pics des échantillons sont similaires à ceux du standard. On en déduit que les échantillons contiennent les principes actifs Artémether-Luméfantine.

**Teneur des échantillons en Artémether-Luméfantine**

D'après la monographie de la Pharmacopée Américaine, les médicaments ne contiennent pas moins de 90,0% et pas plus de 110,0% des quantités d'Artémether et Luméfantine indiquées sur l'étiquette. Donc, la teneur en principe actif (en mg) selon le dosage est comprise entre :

- ART (80mg) = [72mg, 88mg] ;
- LUM (480mg) = [432mg, 528mg]

Le tableau VIII illustre la teneur en Artémether et Luméfantine des échantillons.

**Tableau II : Teneur en Artémether et Luméfantine des échantillons.**

N° de lot	Teneur en %		Teneur en mg	
	Artémether	Luméfantine	Artémether	Luméfantine
20-01	112,4%	96,75%	89,9	464,4
20-02	109,9%	109,7%	87,9	526,6
20-03	107,2%	115,3%	85,7	553,6
20-04	107,6%	97,4%	86,1	467,6
20-05	104,9%	106,3%	83,9	510,0
20-06	109,6%	104,7%	87,7	502,8

**DISCUSSION**

Nous avons analysé trois lots de spécialités d'antipaludique dont la composition est deux principes actifs. Cette composition est artémether+ luméfantine de dosage 80/480 mg, forme adulte. Le contrôle de qualité de cette forme vendue dans les officines a porté sur le plan physique que sur le plan chimique afin de vérifier la conformité ou la non-conformité.

**Examen visuel**

L'examen visuel n'a montré aucune anomalie d'emballage et d'étiquetage des échantillons. Toutes les informations nécessaires figuraient sur les 2 emballages. Les emballages primaires étaient convenablement scellés, hermétiques et exempts de toute trace d'humidité. Nos résultats diffèrent de ceux de Nnanga *et al.*, en 2015 à Yaoundé, qui avait obtenu 9 lots sur 30 ne possédant pas d'emballage secondaire et 3 lots dont les comprimés n'avaient pas de couleur uniforme.

**Uniformité de masse et temps de désagrégation**

Le tableau III montre que le lot 20-03 avait le CV le plus élevé mais tous les échantillons répondaient à la norme avec moins de 1%. Et le lot 20-02 a le temps de désagrégation le plus long avec 9 min 16 sec. Cependant, tous les échantillons testés sont conformes avec un temps de désagrégation n'excédant pas 15 minutes à 37°C ± 2. Nos résultats sont similaires à ceux de Kouonang K.S., 2005[8], qui n'avait obtenu aucun cas de non-conformité à ce test sur 27 échantillons d'Artémether analysés au Laboratoire National de la Santé.

**Test de friabilité**

Aucun cas de non-conformité n'a été enregistré avec le test de friabilité. Nos résultats diffèrent de ceux de Nnanga *et al.*, en 2015 à Yaoundé, qui ont obtenu 3 lots (10%) non conformes à ce test.

**Test de dureté**

Lors du test de dureté, nous n'avons obtenu aucun cas de non-conformité. Notre résultat est différent de celui de Nnanga *et al.*, 2015 à Yaoundé, qui ont obtenu 06 lots (19,67%) qui présentaient une non-conformité à ce test. II

est aussi différent de celui Kouonang Serge avait trouvé 05 échantillons non conformes sur 101 [8].

### Test colorimétrique

Tous nos échantillons contiennent le principe actif artemether. Notre résultat diffère de celui de Mbadanga C.G., 2004 [9] qui avait obtenu un (1) échantillon (5,3%) sur 19 qui ne possédait pas de principe actif.

### Identification par CCM

Aucun cas d'absence de principes actifs n'a été enregistré. Notre résultat est similaire à celui de KPAIBE et al., en 2016 à Abidjan mais diffère de celui de Sidibé O. I., 2011 qui avait obtenu 57 cas (7,04%) d'absence de principe actif sur 810 échantillons analysés en 2011 au Laboratoire National de la Santé à Bamako [10]. Cela signifie que les échantillons contiennent les principes actifs artemether et luméfanantrine.

### Dosage par CHLP

Parmi les 6 lots analysés, nous avons obtenu 2 lots avec une teneur en Artemether et Luméfanantrine légèrement supérieure à la norme. Le lot 20-01 contient une quantité d'Artemether supérieure à la norme et le lot 20-03, une quantité de Luméfanantrine supérieure à la norme. Notre résultat est différent de celui obtenu par KOUMARE et al. en 2015 [11], qui a enregistré 1 cas d'échantillon surdosé sur 303 et de Cisse en 2011 [12], qui a également obtenu 1 cas d'échantillon surdosé

### CONCLUSION

Notre étude avait pour objectif de contribuer, par identification et dosage, au contrôle de la qualité d'une association d'antipaludique : Artemether-Luméfanantrine 80/480 Cp vendus dans les officines en commune IV du district de Bamako. Malgré quelques difficultés rencontrées sur le plan technique, nous avons obtenu des résultats. L'étude a révélé quelques cas de surdosage. Le surdosage d'un médicament peut entraîner des accidents graves lors de l'administration, conduisant à d'éventuels effets toxiques dangereux. Aucun cas d'absence ou de sous dosage de principes actifs n'a été obtenu. Le sous-dosage des antipaludiques entraîne l'échec du traitement et la résistance des souches plasmodiales.

### REFERENCES

- [1] OMS, 2019, Rapport sur le paludisme dans le monde 2019, Page 5 sur 14.
- [2] <https://www.studiotamani.org/index.php/themes/societe/19768-paludisme-au-mali-des-avancees-enregistrees-dans-la-lutte-contre-la-maladie>, consulté le 18 Août 2020.
- [3] <https://www.who.int/fr/news/item/28-11-2017-1-in-10-medical-products-in-developing-countries-is-substandard-or-falsified>, consulté le 10 Juillet 2020.
- [4] Mariette R. S., 2007, activité antipaludique de la girolle étude *in vitro* et *in vivo*, THESE : 03 – TOU 3 – 4086... Ecole Nationale de Veterinaire de Toulouse
- [5] KPAIBE A.S. et al., 2016, Stabilité des suspensions reconstituées de la combinaison thérapeutique antipaludique à base d'artemether-luméfanantrine avec différents types d'eaux, Int. J. Biol. Chem. Sci. 10(2): 894-903, April 2016
- [6] Nnanga N., Eboumbou M. E. C, Ngene J. P, Ewoudou M. E. R, Mpondo Mpondo E, 2015, Evaluation Pharmacotechnique des comprimés d'Artemether-Luméfanantrine à Yaoundé, Vol 16

[7] USAID/USP promoting the quality of medicines, 2014, Tests de bases et procédure d'échantillonnage pour le programme de surveillance de la qualité des antipaludiques, Bamako.

[8] Kouonang K.S., 2005, Contrôle de qualité des trois antipaludiques dérivés de l'Artemisine : Artemether, Artesunate, Dihydroartemisine, FMPOS/ Université de Bamako.106p

[9] Mbadanga Mbadanga C.G., 2004, Contrôle de qualité de l'amodiaquine et de la quinine, FMPOS/ Université de Bamako,110p

[10] Sidibé O. I., 2011, Contrôle qualité des antipaludiques dans sept (7) régions administratives du Mali par chromatographie sur couche mince (CCM) : opérationnalisation des kits minilabs, FMPOS/ Université de Bamako, thèse pharmacie, 122p.

[11] Koumare B. Y, Cissé H. H, Koné A. Z., Sacko M., Garango Y. D, Tangara D. J., Dembélé D., 2015, Contrôle de qualité des médicaments antipaludiques au Mali, Bamako, Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie 2015, Tome 6.

[12] Cissé H. H., 2011, Contrôle de qualité des antipaludiques reçus au LNS, de janvier à décembre 2009, FMPOS/ Université de Bamako.