



QUALITE DE L'ARTHEMETER-LUMEFANTRINE ET DE LA SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE ISSUS DU MARCHÉ ILLICITE BENINOIS EN 2013

SISSINTO-SAVI DE TOVE Y¹, BONOU J², OGOUYEMI-HOUNTO A¹,
ASSANH JM¹, CAPO-CHICHI P³, TOUKOUROU F², LOKO F⁴,
ABDOULAYE I⁵, BABA-MOUSSA F², MASSOUBODJI A¹, KINDE-GAZARD D¹.

1-- Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie, Faculté des Sciences de la Santé
BP : 188 /Université d'Abomey-Calavi, Cotonou, BENIN.

2- Laboratoire National de Contrôle de Qualité des Médicaments et Consommables
Médicaux (LNCQ) 06 BP139 Cotonou BENIN.

3- Laboratoire de Microbiologie et de Technologie Alimentaire, Faculté des Sciences et
Techniques/Université d'Abomey-Calavi, ISBA-Champ de foire Cotonou, BENIN.

4- Laboratoire de Recherche en Biologie Appliquée, Complexe Polytechnique Universitaire/Université
d'Abomey-Calavi, BENIN.

5- Laboratoire de Biochimie Faculté des Sciences de la Santé – CNHU-HKM Cotonou, BENIN.

* Auteur correspondant : yolande.sissinto@yahoo.com tél: + (229) 94206926

RESUME

Les antipaludiques contrefaits sont responsables de décès et de résistance des souches plasmodiales. L'arthémeter-luméfántrine et la sulfadoxine-pyriméthamine sont deux molécules antipaludiques les utilisés au Bénin respectivement pour le traitement du paludisme simple non compliqué et la prévention du paludisme chez la femme enceinte. Des enquêtes ont montré que le tiers de la population se procure les antipaludiques sur les marchés illicites au Bénin. Afin de vérifier la qualité des antipaludiques vendus sur le marché illicite, nous avons évalué les paramètres relatifs à leur qualité. Cette étude s'est déroulée de décembre 2012 à juillet 2013 dans les trois grandes villes du Bénin (Parakou, Cotonou et Porto-Novu) où la transmission du paludisme est stable. Un échantillon de 53 lots de sulfadoxine-pyriméthamine et d'arthémeter-luméfántrine ont été sélectionnés et analysés au Laboratoire National de Contrôle de Qualité des médicaments et consommables médicaux (LNCQ) du Bénin.

Les résultats ont montré aux :

contrôle macroscopique conforme	0 % de non-conformité
temps de délitement	5,7% de non-conformité
test d'identification	13,2 % de non-conformité
teneur des échantillons en principe actif	sous-dosés = 32,1% ; surdosés = 17,0%

Cette étude a révélé un taux de 67,9% de non-conformité avec pour conséquences, de graves dangers pour la santé des patients par l'accroissement de la résistance des souches de *Plasmodium*.

Mots clés: antipaludiques contrefaits, sulfadoxine-pyriméthamine, arthémeter-luméfántrine, contrôle de qualité, marché illicite.

SUMMARY

Counterfeit and substandard antimalarial drugs can cause death and contribute to the growing of resistance. Artemether - lumefantrine and sulfadoxine - pyrimethamine are two antimalarials used in Benin respectively for the treatment of uncomplicated malaria and prevention of malaria in pregnant women. Surveys have shown that one third of the population obtains antimalarials on illicit markets in Benin. To check the quality of antimalarials sold, we evaluated the parameters for their quality. This study was conducted in the markets of three major cities of Benin where malaria transmission is stable. (Parakou, Cotonou and Porto Novo) from december 2012 to july 2013. A sample of 53 batches of sulfadoxine - pyrimethamine and artemether-lumefantrine were selected and tested at the National Laboratory for Quality Control of drugs and medical consumables (LNCQ) of Benin.

At the end of the study, results are as follows:

- Macroscopic Control	0% of non-compliance
- Disintegration time	5,7% of non-compliance
- Identification test	13,2% of non-compliance
- Content in the samples active principle	under-dosed = 32,1% overdosed = 17,0%

Overall, this study found a rate of 67,9 % for non-compliance. Antimalarials are poor quality drugs in the illegal market with the consequent of increase drug resistance observed. The government agencies and stakeholders should strengthen drug quality assurance and control systems in the country.

Keywords: Counterfeit antimalarials, quality control, illicit market.

INTRODUCTION

Le paludisme est endémique, stable avec des recrudescences saisonnières au Bénin. Il constitue la première cause de recours aux soins et de décès dans les formations sanitaires. Le Bénin pour lutter efficacement contre cette maladie a changé sa politique thérapeutique en adoptant les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) et la sulfadoxine-pyriméthamine pour la prise en charge respectives des cas et la prévention. Grâce à ces stratégies, la morbidité et la mortalité liée au paludisme a certes diminuée mais reste encore élevée [1].

La disponibilité de médicaments efficaces, de bonne qualité, et utilisés correctement pourraient contribuer à mieux contrôler ces indicateurs de morbidité. En mars 2006 au Bénin, une enquête a montré que 86% des personnes interrogées sur les médicaments de la rue pensent que ces médicaments sont de bonnes qualités et 25,9% des personnes interrogées achètent leur médicament au marché [2].

Cette enquête montre très clairement l'ignorance de la population des dangers des médicaments du circuit illégal. La vente de ces antipaludiques contribue au décès de 150 000 à 200 000 personnes environ sur le continent africain. [3, 4, 5, 6]. L'utilisation des contrefaçons est contraire à l'éthique, car elle met en danger la santé humaine [7].

Afin d'obtenir des données sur la qualité des antipaludiques qui circulent de manière illégale au sud du Bénin et surtout au nord où il n'y a pas de données, nous avons évalué la qualité des antipaludiques les plus utilisés (sulfadoxine-pyriméthamine, arthémeter-luméfantrine) pour la prise en charge des cas et la prévention. Nous avons réalisé des analyses incluant le test de désagrégation des médicaments collectés, identifié les principes actifs de chacun des médicaments prélevés et déterminé la teneur en principe actif de chaque médicament.

METHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive qui a porté sur la sulfadoxine-pyriméthamine et l'arthémeter-luméfantrine de décembre 2012 à juillet 2013.

Les principes actifs des associations artémether-luméfantrine, sulfadoxine-pyriméthamine et leurs formes orales sèches (comprimés et gélules) ont été retenus car il s'agit des

classes d'antipaludiques les plus représentées sur le marché illicite et les plus consommées par la population.

Au cours de l'échantillonnage, nous nous sommes comportés comme des consommateurs mais aussi et surtout comme des revendeurs de médicaments de la rue afin d'éviter d'éveiller la méfiance des vendeurs. Nous avons visité de proche en proche les vendeurs du marché. Au niveau des points de vente, nous choisissons au hasard les deux antipaludiques tout en vérifiant discrètement les numéros de lot. Cette vérification s'impose pour ne pas collecter les mêmes lots plusieurs fois.

Dans le cas où les médicaments ne sont pas exposés sur les étalages à la vue du client, nous demandons aux vendeurs de nous montrer ce qu'ils ont comme médicaments pour traiter le paludisme, les courbatures et la fièvre. Les médicaments qui répondent aux critères d'étude ont été systématiquement achetés. Nous avons collecté 53 différents lots d'antipaludiques répartis en 16 lots pour la ville de Parakou, 21 lots pour la ville de Cotonou et 16 lots pour la ville de Porto-Novo.

Dans le cadre de cette étude, le terme "un échantillon" désignait les antipaludiques contenant le même principe actif, portant le même numéro de lot et provenant du même laboratoire et dont l'observation de la boîte retrouve la dénomination des molécules (sulfadoxine-pyriméthamine ou artémether-luméfantrine).

Les produits collectés ont été regroupés par dénomination commune internationale et par lot de fabrication. Chacun de ces échantillons a reçu un code d'identification et a été introduit dans un sachet en plastique hermétiquement clos avec une fiche de prélèvement détaillant la date et le lieu de la collecte, la quantité achetée, le prix unitaire ainsi que les caractéristiques du médicament.

Tous les échantillons ont ensuite été conservés à la température ambiante du laboratoire jusqu'à la fin de nos analyses. Les échantillons ont été analysés au laboratoire national de contrôle de qualité. Les données obtenues ont été comparées aux normes définies dans les pharmacopées [8, 9, 10, 11]. Cette comparaison a permis d'apprécier la conformité ou non des échantillons traités.

La démarche analytique utilisée est résumée sur la figure 1 ci-dessous.

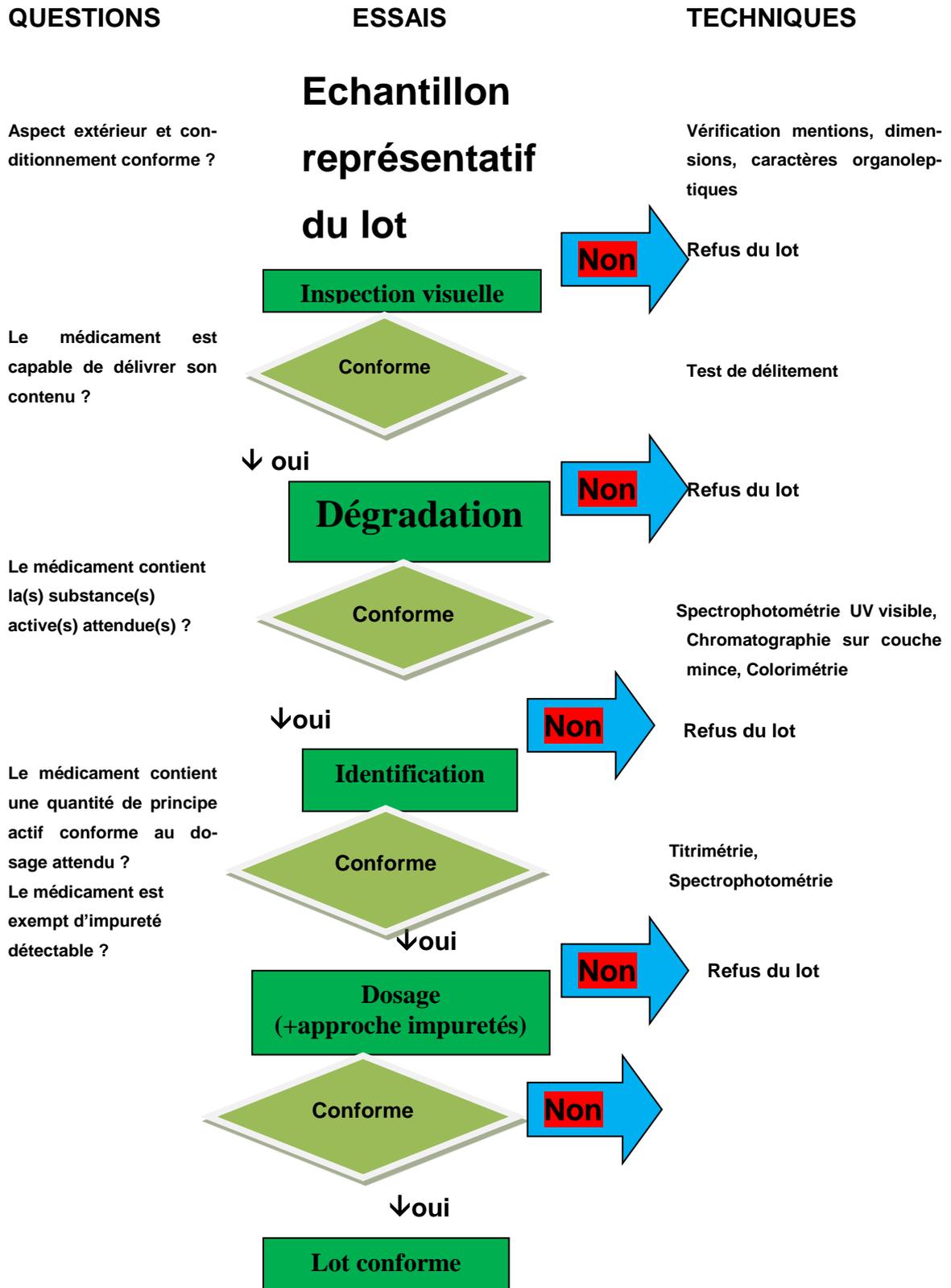


Figure 1 : Démarche Analytique [12]

RESULTATS

Le tableau I regroupe les conclusions des résultats des analyses chimiques effectuées. Ces antipaludiques proviennent de l'Asie (**41,50%**), des Amériques (35,84%), de l'Europe (11,32%) et de l'Afrique.

Résultats du contrôle de qualité des échantillons par ville

Tableau I: Répartition globale des types de non-conformité en fonction des villes

Villes	Nombre d'échantillons analysés	Non conformité à l'Inspection visuelle	Temps de délitement non conforme	Absence de principe actif (Identification)	Sous dosage	Sur dosage	Nombre d'échantillon non conforme
PARAKOU	16	0	1	1	5	3	10
COTONOU	21	0	1	4	6	4	15
PORTO-NOVO	16	0	1	2	6	2	11
Effectif total	53	0	3	7	17	9	36
Taux global		0,0%	5,7%	13,2%	32,1%	17,0%	67,9%

Le tableau exprime également les non conformités observés en fonction de chaque étape d'analyse et par ville. Au total, on obtient un taux de non-conformité de 67,9% dont 22/32 échantillons d'arthémeter-luméfantine et 14/21 échantillons de sulfadoxine-pyriméthamine .

DISCUSSION

L'étude a révélé 71,43%, 68,75%, 62,5%, de non-conformité respectivement pour les échantillons prélevés à Cotonou, à Parakou et à Porto-Novo. Au total, pour les trois villes, 53 échantillons ont été analysés dont 36 (22 échantillons d'arthémeter-luméfantrine et 14 échantillons de sulfadoxine-pyriméthamine) ont été déclarés non-conformes soit 67,9%. Ces antipaludiques contre-faits représentent une menace pour les pharmacies, exposent les patients à un traitement inefficace et le gouvernement béninois à l'augmentation de la morbidité, de la mortalité, à des pertes économiques et à la résistance des souches de *Plasmodium* aux antipaludiques. Le taux de non-conformité est supérieur à celui de Shakoore et al en 1997 au Nigéria et en Thaïlande, qui ont obtenu 50 % de non-conformité pour les échantillons provenant de la Thaïlande [13]. Ce taux est supérieur à celui de l'Institut de Recherche pour le Développement, qui a étudié la qualité des antipaludiques du marché parallèle camerounais et a obtenu 39% d'échantillons non-conformes [14].

De façon spécifique, le contrôle macroscopique qui a porté sur la couleur des comprimés, leur forme, les inscriptions sur leurs faces et sur l'existence ou non des traits de sécabilité, n'a pas révélé d'échantillons non-conformes. Le test d'uniformité de masse a été conforme pour tous les échantillons analysés. Les défauts d'uniformité de masse traduisent une différence de poids individuel des unités d'un échantillon. Ces défauts sont souvent dus à un mauvais mélangeage et/ou remplissage des matrices de compression au cours de la fabrication. Ils sont parfois dus à l'effritement important survenant au cours du transport ou de la conservation.

Le test de délitement nous a permis de savoir *in vitro*, à partir des résultats obtenus, le temps que mettra le comprimé ou la gélule pour se désagréger dans l'estomac. Sur les 53 échantillons, 3 ont été déclarés non conformes, soit un taux de 5,7%. Ces médicaments se sont délités dans un intervalle de temps supérieur à celui prescrit par les pharmacopées. Ils constituent un danger pour le consommateur. Ils sont susceptibles d'entraîner non seulement un échec thérapeutique mais aussi des effets néfastes sur le tractus digestif tels que : les troubles digestifs, l'ulcère gastroduodénal, les crampes abdominales, les perforations digestives, l'occlusion intestinale etc.

Le temps de délitement est légèrement différent d'une région à une autre. Cette légère différence pourrait être liée aux conditions climatiques qui ne sont pas les mêmes au Nord et au Sud du Bénin.

Le test d'identification a révélé 7 échantillons non-conformes sur 53 soit un taux de 13,2% de non-conformité. Il s'agit de l'association antipaludique

utilisée pour la prévention du paludisme chez la femme enceinte, **sulfadoxine-pyriméthamine lots : EM-304, EM-303, EM-301, AG0098** et de l'association antipaludique utilisée dans le traitement du paludisme simple, **l'artémether-luméfantrine lots : F0173, F1892, F0172.**

L'absence de principe actif dans un médicament est un délit de fabrication. Les produits dépourvus de principe actif sont de faux médicaments et proviennent souvent des laboratoires clandestins et portent gravement atteinte au pronostic vital du malade. Ils entraînent un échec thérapeutique, une sélection des souches résistantes. Signalons qu'une baisse de la résistance aux dérivés de l'artémisinine a été déjà signalée en Asie au Cambodge [15].

Les taux de non-conformité obtenus à Cotonou et à Porto-Novo sont plus élevés que celui de Parakou. Ce taux est de 19,05% à Cotonou et de 12,5% à Porto-Novo et de 6,25% à Parakou. Ce résultat montre que Cotonou abrite le grand marché de vente illicite d'antipaludiques comme au sud du Nigeria [16].

Le dosage du principe actif a révélé 26 échantillons sur 53 non conformes soit un taux de non-conformité de 49,1%. En effet, 32,1% (17 sur 53) des échantillons étaient sous-dosés et 17,0% (9 échantillons sur 53) étaient surdosés

Le sous-dosage ou surdosage de médicaments peut être dû à un défaut de fabrication, une négligence des Bonnes Pratiques de Fabrication, un mélange et/ou remplissage non uniforme des matrices de compression au cours de la fabrication. Il peut s'agir également d'un acte volontaire et délibéré des fabricants eux-mêmes. Dans ce dernier cas, il s'agira de la contrefaçon pharmaceutique. Etant donné que les laboratoires impliqués dans la contrefaçon pharmaceutique évoluent dans l'informel, et que leurs produits ne subissent aucun contrôle au niveau des Autorités de Réglementation Pharmaceutique, ils se livrent aux actes de surdosage et de sous-dosage selon l'objectif visé. Au cours de notre analyse, 49,1% des antipaludiques ont été révélés non-conformes dont 32,1% de sous-dosage [17, 18].

Ces associations actuellement recommandées par l'OMS pour le traitement du paludisme et la prévention peuvent devenir résistants et inefficaces dans les années à venir. Des échantillons ont particulièrement retenu notre attention. Il s'agit de l'association sulfadoxine-pyriméthamine **lots : EM-304, EM-303, EM-301** du lot : **AG0098.**

Dans ces produits, on note une absence totale de principe actif. Cette association utilisée officiellement, de nos jours, pour la prévention du paludisme chez la femme enceinte va malheureusement

ment rendre cette dernière et son fœtus vulnérables au paludisme. En effet une étude réalisée par Moussiliou et collaborateurs en 2013 avait révélé un taux élevé de *Plasmodium falciparum* recrudescents 48 % dans le placenta à la fin de la grossesse chez des femmes enceintes ayant pris deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine pour le traitement préventif intermittent [19].

Quant aux antipaludiques surdosés, ils représentaient 17% de l'échantillon. Le surdosage peut avoir de répercussions graves sur l'état de fonctionnement de certains organes tels que le foie, les reins, les poumons, le cœur, le cerveau etc. En effet, le surdosage peut être fatal pour le patient, si le médicament surdosé a un index thérapeutique étroit. Notons cette augmentation vertigineuse du nombre de patients dialysés

dans l'Unité de Dialyse du CNHU-HKM de Cotonou [19].

Les résultats obtenus montrent que les médicaments de la rue n'offrent aucune garantie de qualité et constituent une menace pour la santé de la population.

L'usage de ces médicaments peut entraîner un échec thérapeutique, des résistances aux antipaludiques. Il n'est plus nécessaire de rappeler que comparativement aux antibiotiques, la réserve thérapeutique antipaludique mondiale documentée est très faible. Il convient donc à tout prix de protéger les antipaludiques actuellement utilisés et d'éviter leur dérive vers la résistance. Des mesures concrètes et applicables doivent être prises pour éradiquer ce marché meurtrier.

CONCLUSION

Un diagnostic de paludisme bien établi nécessite des antipaludiques de bonne qualité pour un traitement efficace et une baisse de la résistance des souches plasmodiales. Il importe donc de lutter impérieusement contre ce marché de vente illicite de médicaments qui ne cesse de s'amplifier dans notre pays pour l'intérêt général de la santé publique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ministère de la santé. Annuaire des statistiques sanitaires. Cotonou. Bénin. 2011 Juin; 120
2. PNLP /MSP. Politique Nationale de lutte contre le Paludisme. 3^{ème} édition, Cotonou;2013: 72.
3. OMS. Les contrefaçons de médicament: Rapport d'un atelier OMS/FIIM. Genève 1992.
4. Chauve C. La lutte contre la contrefaçon en Afrique: expérience et rôle du pharmacien. La santé dans les politiques de développement 2008; 331(12):982-85.
5. Barbereau S. La contrefaçon des médicaments: un phénomène en pleine expansion. Méd Trop 2006; 66: 529-32.
6. Pinel J. Génériques, contrefaçon, qualité : quels médicaments pour les pays en voie de développement ? Les Tribunes de la santé 2005; 1(6):76.
7. Azondekon A, Abdoulaye I, Chastanier H. Enquête sur les pratiques d'achat des médicaments dans la ville de Cotonou. Fondation Pierre Fabre. 2005: 573-76.
8. Pharmacopée Européenne. 5^{ème} édition. Tome 2; 2005:1400-2713.
9. Pharmacopée Américaine (2012) ; 34^{ème} édition/ monographie interne.
10. Pharmacopée Internationale. OMS Genève 1994, 3^{ème} édition, volume 2:195-274.
11. Pharmacopée Internationale. Epreuves, méthodes et normes générales. Normes de qualité pour les substances, excipients et préparations pharmaceutiques. 3^e édition. Tome 4 1994 :362.
12. Shakoor O, Taylor R, Behrens R. Assessment of the incidence of substandard drugs in developing countries. Trop Med & Int Health 1997;2(9):839-45.
13. Basco L. Molecular epidemiology of malaria in Cameroon. Quality of antimalarial drugs used for self-medication. Am J Trop Med Hyg 2004; 70(3): 245-50.
14. Newton P, Green M, Mildenhall D, et al. Poor quality vital anti-malarials in Africa—an urgent neglected public health priority. Malar J 2011; 10: 352.
15. White NJ, 1998 Preventing antimalarial drug resistance through combinations. Drug resistance updates,1:3-9
16. Newton P, Green M, Mildenhall D, et al. Poor quality vital anti-malarials in Africa—an urgent neglected public health priority. Malar J 2011; 10: 352
17. WHO. Frequently asked questions. 2011. [http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/faqs/Q and A Update July11.pdf](http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/faqs/Q_and_A_Update_July11.pdf)(accessed Jan 20, 2012).
18. Moussiliou A, Sissinto-Savi De Tove Y, Doritchamou J, Luty AJF, Massougbdj A, Alifrangis M, Deloron P, Ndam NT. High rates of parasite recrudescence following intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine during pregnancy in Benin. Malaria Journal 2013, 12:195.
19. Bernagou P. La contrefaçon des médicaments et les moyens d'y remédier au Bénin, Science Direct 2008; 331:986-90.