

Contrôle Pharmaceutique des marques de comprimés d'ibuprofène vendus dans les secteurs formel et informel au Cameroun

[Pharmaceutical control of ibuprofen tablets brands sold in the formal and informal sectors in Cameroon]

Emmanuel NNANGA NGA¹⁻²⁻³, Stéphanie TAMDEM GUETCHUENG³, Marie Rosine MANGA¹, Lazare SIDJUI SIDJUI³, and Emmanuel A. MPONDO MPONDO¹⁻²

¹Département de Sciences Pharmaceutiques, Faculté de médecine et des sciences pharmaceutiques, Université de Douala, B.P. : 2701 Douala, Cameroun

²Département de Pharmacie Galénique et Législation Pharmaceutique, Faculté de médecine et des sciences biomédicales, Université de Yaoundé I, B.P. : 1364 Yaoundé, Cameroun

³Laboratoire de Technologie Pharmaceutique, Institut de Recherches Médicales et d'études des plantes Médicinales (IMPM), B.P. : 6163 Yaoundé, Cameroun

Copyright © 2016 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: The proliferation of illicit drug markets facilitate the flow of doubtful quality products of uncertain origin to the most disadvantaged populations. The consumption of counterfeit medicines that do not meet international standards can explain the repeated treatment failures, the development of tolerance or even addiction to drug observed after taking generic drugs. High consumption of compressed ibuprofen, second most consumed analgesic after paracetamol led us to a comparative study of physicochemical and dosage parameters of the generic pill ibuprofen 400 mg sold in the formal and informal market in Douala according to international pharmacopoeia. The results show that non-normalised medicines are present both in the formal and in the informal circuit. Each of the circuits presented a compliance rate of about 80%. Moreover, the presence of the same batch of tablet, from the same laboratory both in the formal and in the informal circuit would be a proof that the informal market of drugs "gazon" supply is assured by both the smuggling and the formal distribution sector. It is imperative that Governments in countries such as Cameroon through health and safety officers take radical decisions to control the quality, stability and efficiency of drugs introduced in their countries.

KEYWORDS: Ibuprofen, "gazon", formal circuit, smuggling, international standard, treatment failure.

RÉSUMÉ: La multiplication des marchés illicites de médicaments facilite la circulation de produits de qualité douteuse et d'origine incertaine à destination des populations les plus désavantagées. La consommation de médicaments contrefaits ne répondant pas aux normes internationales expliquerait les échecs thérapeutiques répétitifs, le développement de tolérance ou même de dépendance à un médicament observé suite à la prise de médicaments génériques. La consommation élevée de l'ibuprofène comprimé, deuxième analgésique le plus consommé après le paracétamol nous a menés à une étude comparative des paramètres physico-chimiques et galéniques de l'ibuprofène comprimé générique dosé à 400 mg vendus dans le circuit formel et informel dans la ville de Douala suivant la pharmacopée internationale. Les résultats montrent que les médicaments hors normes sont présents aussi bien dans le circuit formel que dans le circuit informel. Chacun des circuits présentant un taux de conformité de l'ordre de 80%. Par ailleurs la présence du même lot de comprimé aussi bien dans le circuit formel que dans le circuit informel serait une preuve que l'approvisionnement de marché informel de médicaments « gazon » est assuré à la fois par la contrebande et le secteur formel de distribution. Il est impératif que Les gouvernements

des pays tel que le Cameroun par le biais des agents de santé et de sécurité prennent des décisions radicales afin de contrôler la qualité, la stabilité et l'efficacité des médicaments introduits dans leurs pays.

MOTS-CLEFS: Ibuprofène, "gazon", circuit formel, contrebande, norme internationale, échec thérapeutique.

1 INTRODUCTION

Les pays en voie de développement dont fait partie le Cameroun, sont durement frappés par la prolifération des médicaments contrefaits et la contrebande qui en découle. De plus, la porosité des frontières et la vulnérabilité des institutions de contrôle (douane, police, et laboratoires d'analyse) font de ces pays la cible d'un marché de médicaments contrefaits. Compte tenu de la détérioration de leur situation économique et de leur difficulté à faire respecter les réglementations pharmaceutiques et douanières existantes, le circuit formel (pharmacie et homologue) qui constitue la voie officielle d'approvisionnement est donc en concurrence avec le circuit informel dont la traçabilité est non précise actuellement. D'après une enquête de l'ordre des pharmaciens du Cameroun, 97% des médicaments en circulation au Cameroun sont non homologués, et 40% des médicaments seraient contrefaits [1].

Dans les zones urbaines, la multiplication de ces marchés illicites de médicaments facilite la circulation de produits de qualité douteuse et d'origine incertaine à destination des populations. Ces médicaments contrefaits sont consommés majoritairement par les populations extenuées et appauvries par le poids des programmes d'ajustement structurel imposé par les institutions BRETONWOOD telle que le Fond Monétaire International, Banque Mondiale, etc. [2]. La consommation de ces faux médicaments expose le consommateur à une complication de sa maladie pouvant entraîner des risques graves de santé à plus ou moins long terme, le développement des résistances et même la mort de ce dernier. Dans notre programme d'étude du contrôle qualité des médicaments vendus dans des circuits informel afin de sensibiliser les populations sur les risques et dangers de leur consommation nous avons entrepris le contrôle pharmaceutique de l'ibuprofène.

L'ibuprofène (acide 2-(4-isobutylphényl)propionique) est un médicament appartenant au groupe des dérivés de l'acide propionique. Il est utilisé en médecine humaine pour fluidifier le sang, traiter des maux de tête, des douleurs musculaires et menstruelles douloureuses, la fièvre et l'arthrite avec des effets indésirables gastro-intestinaux et hématologiques nettement moins que les autres médicaments de la même famille [3], [4]. L'ibuprofène est le deuxième analgésique le plus consommé après le paracétamol [5]. Les douleurs d'origine inflammatoire, tout comme les autres douleurs, sont aujourd'hui bien prises en charge, grâce aux antalgiques de référence non stéroïdiens comme l'ibuprofène ou encore la morphine et ses dérivés pour les douleurs les plus rebelles. Ces médicaments sont efficaces mais présentent des effets secondaires non négligeables s'ils sont utilisés de façon prolongée telle que des troubles gastriques et rénaux, tolérance et même dépendance [6]. L'utilisation des antalgiques de nos jours s'étend bien au-delà des seules maladies inflammatoires ou à composante inflammatoire, puisqu'ils viennent au premier rang de la consommation médicamenteuse à visée analgésique quelle que soit l'origine de la douleur [6], [7]. La multiplication de la vente illicite du médicament dans les marchés du Cameroun et la consommation de plus en plus élevée de ces médicaments nous ont amenés à une étude prospective à visée descriptive sur l'évaluation de la qualité des génériques des comprimés d'ibuprofène dosé à 400 mg dans les circuits formels et informels de distribution de médicaments dans la ville de Douala.

L'intérêt de notre sujet est d'attirer l'attention des autorités compétentes sur la qualité des médicaments mis à la disposition des populations dans ladite ville, d'analyser les paramètres physico-chimiques et galéniques de l'ibuprofène comprimé suivant la pharmacopée internationale, et comparer les médicaments vendus dans le circuit formel et informel dans la ville de Douala.

2 MATERIALS AND METHODS

2.1 MATÉRIELS

L'acquisition des échantillons d'ibuprofène s'est faite à la suite d'un recensement des marques de génériques d'ibuprofène présent dans les hôpitaux, officines, centres de santé, grossistes publics (CAPR) et privés (LABOREX, UBIPHARM) pour ce qui est du Circuit formel de dispensation des médicaments et dans les points de vente illicites de médicament dit 'gazon' des marchés de la ville de Douala notamment les marchés de New- Bell, Bonamoussadi, Logbaba, Ndokoti et Bonaberi pour le circuit informel. Tout autre produit chimique et/ou réactif utilisés est de grade analytique.

2.2 EVALUATION DES COMPRIMÉS

2.2.1 INSPECTION VISUELLE

L'aspect général d'un comprimé est essentiel aux yeux du consommateur. La taille, la forme et la couleur des différentes marques de comprimés collectées ont été évaluées. Le diamètre et l'épaisseur des comprimés sont mesurés à l'aide d'un pied à coulis.

2.2.2 VARIATION DE POIDS

Vingt comprimés de chaque formulation ont été sélectionnés au hasard et pesés individuellement. Le poids des comprimés individuels a été noté. Le poids moyen des vingt comprimés a été calculé et les poids individuels ont été comparés avec le poids moyen.

2.2.3 ESSAI DE DURETÉ

La dureté est une force nécessaire pour briser un comprimé à travers le diamètre. La dureté d'un comprimé est une indication de sa force. La dureté a été mesurée à l'aide de l'appareil de mesure de dureté Schleuniger testeur-2E. Les valeurs sont exprimées en Newton (N).

2.2.4 TEST DE FRIABILITÉ

La friabilité des comprimés a été déterminée à l'aide du Friabiliteur ERWEKA TA. Dix comprimés ont été pesés et placés dans le friabiliteur. Ce dernier a été mis en rotation à 25 tours par minute pendant 4 minutes. Puis les comprimés ont été retirés, dépoussiérés et pesés à nouveau. Le pourcentage de friabilité des comprimés est calculé par la formule suivante : Pourcentage de friabilité = [(poids initial - poids final) / poids initial] x 100. Trois essais par marque ont été effectués.

2.2.5 TEMPS DE DÉSAGRÉGATION

Le test de désintégration a été effectué en utilisant l'appareil de désintégration ERWEKAZT 3. Un comprimé est mis dans chaque tube du panier du désintégrateur et l'ensemble est placé dans un bêcher d'un 1 litre contenant de l'eau distillée à 37°C±2°C. Le dispositif entraîné par un moteur standard est utilisé pour déplacer l'ensemble du panier contenant les comprimés de haut en bas sur une distance de 5 à 6 cm à une fréquence de 32 cycles par minutes. Le temps nécessaire pour qu'un comprimé se désintègre complètement est noté.

2.2.6 LA TENEUR EN PRINCIPE ACTIF

Elle s'est déterminée par un dosage colorimétrique acido-basique en utilisant la phénolphaléine comme indicateur coloré. 400 mg d'ibuprofène en poudre soit un comprimé sont dissous dans 100 ml d'éthanol. La solution obtenue est titrée par une solution d'hydroxyde de sodium 0,1 N. Le point d'équivalence est repéré au virage de la coloration du mélange au rose. D'après l'équation $\text{RCOOH}_{(aq)} + \text{OH}^-_{(aq)} \rightarrow \text{RCOO}^-_{(aq)} + \text{H}_2\text{O}_{(l)}$, 1ml de NaOH 0,1 N est indispensable pour réagir avec 20,63 mg d'ibuprofène [8], [9]. Le calcul de la teneur (T) en ibuprofène en % se fait selon la formule $T = (\text{chute de burette/volume théorique}) \times 100$.

ANALYSE STATISTIQUE

Les résultats sont présentés en termes de moyennes ± erreur standard. Les données ont été analysées en utilisant le logiciel Microsoft Excel Software.

3 RESULTATS ET DISCUSSION

Notre étude s'est déroulée dans la ville de Douala, durant la période allant d'Octobre 2013 à Juillet 2014. Quinze laboratoires de fabrication (Tableau 1) de comprimés d'ibuprofène génériques dosés à 400 mg ont été recensés dans les points formel et illicite de ventes de médicaments dans la ville de Douala notamment neuf dans le formel et six dans l'informel. Quelques laboratoires présentaient deux à trois lots de comprimés d'ibuprofène 400 mg sur le marché au moment

de l'étude. Dans le présent article, un lot par laboratoire a été analysé. Ces laboratoires répondent tous au besoin de traçabilité, fournissant les numéros de lots, dates de fabrication et d'expiration des comprimés, noms des fabricants, noms commerciaux et dénomination commune internationale du médicament, conditions de conservation et mode d'utilisation du médicament.

Les paramètres visuels et physico-chimiques, forme, couleur, dureté, friabilité, uniformité de masse, temps de désintégration et concentration en principe actif des différentes marques de génériques comprimés d'ibuprofène ont été évalués. Les résultats sont présentés dans les tableaux 2 et 3.

Sur le plan visuel, les comprimés collectés sont conformes à 100%. La couleur rose est la plus représentée dans l'échantillonnage : 60% suivie par le beige 20 % et les couleurs rose foncée, rose orangée et blanche représentant 6,66 % chacun. Il ressort deux types de formes de comprimés dans notre échantillonnage : la forme ovale à 26,67% et la forme ronde à 71,33%. Les comprimés enrobés représentent 93,33% de l'échantillonnage total et seulement 6,67% sont non enrobés (pelliculés). Les comprimés brillants représentent 53,33% de l'échantillonnage contre 46,67% de comprimés mats. 86,67% des comprimés n'ont pas une ligne de sécabilité. Le conditionnement dans des blisters de 10 comprimés et boîte de 100 comprimés est tout aussi conforme ; il a en effet constitué un critère d'inclusion dans la collecte des échantillons.

Tableau 1 : Marques de générique d'ibuprofène 400 mg recensés

Code	Nom de la marque	Numéro de lot	Fabrication-Expiration	Laboratoire de Fabrication	Pays du Fabricant	Circuit de vente
IBU1	Advil	3EA002	00/00-12/2015	Pfizer Santé Familiale	France	formel
IBU2	Ibu-Denk	2472	03/2013- 02/2017	Denk-Pharma GMBH CO.KG	Allemagne	formel
IBU3	Ibuprofen	13640	10/2013-09/2016	Strides Arcolab Limited	Inde	formel
IBU4	Ibuprofen	IBFT1327	07/2013-06/2017	Microlabs Limited	Inde	formel
IBU5	Ibufen-400	MTIB-1205	08/2012-07/2015	Maxtar Bio-Genics	Inde	formel
IBU6	Ibuprofen	TJ3108	00/00-08/2016	Relonchem Limited	UK	formel
IBU7	Ibuprofen	11425-01	06/2012-05/2015	Troge Medical GMBH	Allemagne	formel
IBU8	Ibugen	BL130408	04/2013-04/2016	UBITHERA	France	formel
IBU9	Ibuprofene Creafen	52	06/2012-06/2015	Bailly-Creat	France	formel
IBU10	Ebu 400	IBD 491	06/2012-05/2015	ME Cure Industries Ltd	Nigéria	informel
IBU11	Ibuprofene	12713069	00/00-10/2015	CINPHARM	Cameroun	informel
IBU12	Genofen-400	J-2109	11/2012-10/2015	Jay Formulations Ltd	Inde	informel
IBU13	Ibuprofen	AO391	05/2013-04/2016	Fourrts Laboratories Pvt Limited	Inde	informel
IBU14	Ibupzem	121005	10/2012-10/2015	Ningbo Shuangwei Pharmaceutical Co.Ltd	Chine	informel
IBU15	Ibuprofene	12.963	09/2012-09/2015	Guangdong Medicines and Health Products ILE Corp.	Chine	informel

L'analyse des résultats obtenus suivant les normes des Pharmacopées Internationale et Européenne, montre qu'en général les comprimés du circuit formel présentent une conformité à 81.66%, et ceux du circuit informel présentent une conformité à 86.3%. Les comprimés du circuit formel aussi bien que ceux du circuit informel présentent 100% de conformité d'uniformité de masses. Cependant, ce paramètre varie en fonction des fabricants et de leurs formulations et il n'est pas toujours garant de la qualité des comprimés sauf en cas de non correspondance avec le certificat d'analyse du fabricant pendant les contrôles. En ce qui concerne le temps de désintégration, pour qu'un lot de comprimés soit qualifié de conforme, 5 comprimés sur 6 de ce lot doivent se désintégrer dans une période de temps relative à la nature de ce comprimé. Cette période de temps doit être inférieure à 15 minutes pour les comprimés nus et à 60 minutes pour les comprimés enrobés quand le test est réalisé avec de l'eau distillée. Compte tenu de ces limites de contrôle, les comprimés du circuit formel ont présenté une conformité de 100% aussi bien que ceux du circuit informel. IBU5 a présenté le temps de désintégration le plus faible, 5,66 secondes. Un médicament qui se désintègre rapidement permettra à son principe actif d'être bio-disponible dans l'organisme et l'effet escompté sera également prompt.

La teneur en principe actif est très important. En effet, le non-respect de la dose recommandée lors de la consommation d'un médicament peut être une cause d'échec du traitement et aussi peut entraîner le développement des résistances [10]. Par ailleurs, le surdosage des comprimés peut entraîner des effets toxiques dangereux [10]. Compte tenu des normes

d'acceptation, 95- 105% de teneur en ibuprofène selon la pharmacopée Internationale, les comprimés du circuit formel sont conformes à 33,33% et ceux du circuit informel le sont à 83,33%. Ce résultat tout comme celui de Mbadinga [11] dans le cas d'une étude similaire réalisée à Bamako au Mali, remet en question la qualité des comprimés vendus autant dans le circuit formel que dans le circuit informel. Dans la présente étude, les teneurs en principe actif des marques IBU6 et IBU9 sont nettement plus élevées que la limite supérieure de la norme d'acceptation qui est de 105%. La consommation régulière et prolongée de ces lots peut en effet être la cause de conséquences telle que des troubles gastriques et rénaux ; elle peut également conduire le patient à développer des tolérances et même de la dépendance à ce principe actif.

Le mode de stockage, conservation et transport des médicaments peut avoir des conséquences néfastes sur la stabilité et la qualité de ces derniers [12]. Les tests de friabilité et de dureté sont très utiles afin d'évaluer l'action de l'environnement telle que température et humidité sur les médicaments conditionnés sous la forme comprimé [12].

Tableau 2. Caractéristiques visuels des marques de comprimés d'ibuprofène

Code	Couleur	Forme	Enrobage	Aspect	Sécabilité
IBU1	beige	ovale	oui	brillant	non
IBU2	blanche	ovale	non	brillant	oui
IBU3	rose	ronde	oui	mat	non
IBU4	rose	ronde	oui	mat	non
IBU5	rose foncée	ronde	oui	brillant	non
IBU6	rose	ronde	oui	mat	non
IBU7	rose	ronde	oui	brillant	non
IBU8	rose	ronde	oui	mat	non
IBU9	rose	ronde	oui	brillant	non
IBU 10	beige	ovale	oui	brillant	non
IBU 11	rose	ronde	oui	mat	oui
IBU 12	beige	ovale	oui	brillant	non
IBU 13	rose	ronde	oui	brillant	non
IBU 14	rose	ronde	oui	mat	non
IBU 15	rose orangé	ronde	oui	mat	non

Tableau 3. Caractéristiques physico-chimique et teneur en principe actif des marques de comprimés d'ibuprofène

Code	Diamètre (mm)	Épaisseur (mm)	Variation en masse (g)	Dureté (N)	Friabilité (%)	Temps de désintégration (s)	Concentration en principe actif (%)
IBU1	17,34±0,05	6,32±0,07	908,03±2,61	132±13,11	0,0023±0,001	870±15,59	97,48±4
IBU2	17±0	6±0	681±13,11	166±14	0,0004±0,00	222,66±15,01	112,82±3,61
IBU3	12,86±0,15	5,31±0,07	538,66±10,69	91,33±18,4	0,0009±0,00	130±13	99,40±7,32
IBU4	13±0	5,5±0,05	653,33±7,09	124±13,11	0,0009±0,00	200,66±12,20	112,48±14,34
IBU5	12,5±0	5,3±0,08	550,33±7,09	98,66±7,02	0,0008±0,00	5,66±0,20	100,44±0,59
IBU6	12,63±0,06	6,18±0,08	703,66±1,53	156,66±15,01	0,0004±0,00	120,6±2,43	130,37±5,87
IBU7	12,53±0,06	7,06±0,11	710±15,71	93,33±23,18	0,023±0,005	560,33±43,98	120,39±3,15
IBU8	11,96±0,06	5,93±0,11	637±6,24	175,33±6,43	0,00037±0,00	337±17,35	120,73±6,44
IBU9	12,96±0,06	5,3±0,05	664±9,84	170,66±7,02	0,0007±0,00	1374,33±26,46	126,24±2,15
IBU 10	12,15±0,05	5,9±0,10	635,66±8,73	134±6,92	0,0007±0,00	260±32,26	115,58±1,78
IBU 11	16,81±0,20	5,6±0,17	684,66±16,50	67,33±7,57	0,075±0,001	283,33±42,66	93,90±4,58
IBU 12	12,73±0,05	5,3±0,10	539±23,64	106±7,21	0,035±0,001	478,33±28,20	97,86±2,64
IBU 13	18,96±0,06	5,65±0,05	781,66±2,08	92,66±4,16	0,033±0,002	1230,33±48,21	100,1±2,58
IBU 14	13,96±0,11	7,18±0,03	862,33±16,62	132,66±25,79	0,011±0,001	881,33±23,71	103,19±1,79
IBU 15	12,45±0,05	6,25±0,05	554,66±10,96	89,33±5,03	0,056±0,002	320±18,47	99,92±0,59

Dans le cas de la présente étude, les comprimés du circuit formel présentent une conformité de la friabilité à 93,75% et ceux de l'informel, une conformité à 100%. Quant au test de dureté, les comprimés du circuit formel présentent 81,25% de conformité dans la dureté, contre 48,18% de conformes dans le circuit informel.

Le marché informel du médicament représente 40% du marché pharmaceutique dans certains pays comme le Cameroun [12]. Des études montrent que l'approvisionnement de ces marchés est assuré à la fois par la contrebande et le secteur formel de distribution [12], [13]. Dans notre cas d'étude également, quelques lots de comprimés d'ibuprofène 400 mg du même laboratoire se retrouvaient aussi bien chez les distributeurs agréés que chez les marchands du « gazon ». De manière générale, la non maîtrise du circuit d'approvisionnement et de distribution du médicament dans un pays est la cause de la présence dans ce dernier de médicaments de qualité douteuse pouvant entraîner des échecs thérapeutiques ainsi que de l'automédication responsable de l'abus de médicament, de toxicomanie, d'intoxication médicamenteuse et de résistances aux antibiotiques.

4 CONCLUSION

La porosité des frontières et le manque d'institutions de contrôle de médicaments bien établies ajoutés à la corruption qui sévit dans les pays en voie de développement comme le Cameroun font de ces derniers la cible d'une importante marche de médicaments non conformes aux normes internationales. Ces médicaments se retrouvent aussi bien dans les circuits formels de distribution (pharmacies, hôpital, distributeur grossiste agréé) que dans les circuits informels (pharmacien non agréé « pharmacie du quartier », vente de médicament à l'achalandage « gazon »). Les gouvernements de ces pays par le biais des agents de santé et de sécurité doivent prendre des décisions radicales afin de contrôler la qualité, la stabilité et l'efficacité des médicaments introduits dans leurs pays et ainsi donc empêcher à leur populations d'être la cible d'une intoxication médicamenteuse, du développement d'une tolérance ou même d'une dépendance à un médicament donné.

REMERCIEMENT

L'analyse des échantillons a été effectuée dans les laboratoires d'analyse et de contrôle qualité des structures GENEMARK CAMEROUN S.A à Douala, et IMPM à Yaoundé au Cameroun.

REFERENCES

- [1] Ordre National des Pharmaciens du Cameroun, *97% des médicaments en circulation au Cameroun non homologués*, 2014. [Online] Available: <http://www.cameroun-online.com/actualite,actu-19491.html> (27 mai 2014).
- [2] J. Y. Videau, "La qualité des médicaments dans les pays les plus défavorisés," *Médecine Tropicale*, vol. 66, pp. 533-537, 2006.
- [3] G. Caviglioli, P. Valeria, P. Brunella, C. Sergio, A. Attilia and B. Gaetano, "Identification of degradation products of Ibuprofen arising from oxidative and thermal treatments," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 30, no. 3, pp. 499-509, 2002.
- [4] C. De Palma, R. Di Paola, C. Perrotta, E. Mazzon, D. Cattaneo, E. Trabucchi, S. Cuzzocrea and E. Clementi, "Ibuprofen-arginine generates nitric oxide and has enhanced anti-inflammatory effects," *Pharmacological Research*, vol. 60, no.4, pp.221-228, 2009.
- [5] R. N. O'Hayon and M. Escher, "Antalgiques en automédication : quels sont les risques ?" *Revue Médicale Suisse*, no. 255, pp. 1338-1341, 2010.
- [6] S. L. Prescott, "Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory non communicable diseases," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 131, no. 1, pp. 23-30, 2013.
- [7] F. Balkwill and A. Mantovani, "Inflammation and cancer: back to Virchow?" *The Lancet*, vol. 357, no. 9255, pp. 539-545, 2001.
- [8] Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : *Pharmacopée internationale vol1 : Méthodes générales d'analyse*, 3ème édition, Genève, 1980.
- [9] Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : *Pharmacopée internationale vol4 : épreuve, méthodes et normes générales, normes de qualité pour les substances excipients et préparation pharmaceutique*, Genève 1994.
- [10] K. Sekeleghe, "La Résistance aux Antimicrobiens : L'Expérience du Malawi," *Pharmalink*, Vol. 9, No. 1, pp. 3-5, 2009.
- [11] C.G. M. Mbadinga, "Contrôle de qualité de l'Amodiaquine et de la Quinine au LNS du Mali," *FMPOS/ Université de Bamako*, p. 95, 2004.

- [12] V. Hamel, "La vente illicite de médicaments dans les pays en développement : analyse de l'émergence d'un itinéraire thérapeutique à part entière, situé en parallèle du recours classique aux structures officielles de santé," Th. D. Pharm., Lyon 1, 2006.
- [13] Etude UNICEF/ OMS. *La qualité des médicaments sur le marché africain* - Programme d'action pour les médicaments essentiels – 1993.