



HAL
open science

Évaluation pharmacotechnique du paracétamol des marchés légaux et illicites à Ébolowa – Région du sud Cameroun : enjeux de santé publique

Jean Pierre Yves Awono Noah, Ndié Justin, Nnanga Nga, Talla Paul, Mfiya Fadimatou, Teh Monteh Caroline, Nkoyock Emilienne Grace, Tchapda Richard, Antoine Socpa

► To cite this version:

Jean Pierre Yves Awono Noah, Ndié Justin, Nnanga Nga, Talla Paul, Mfiya Fadimatou, et al.. Évaluation pharmacotechnique du paracétamol des marchés légaux et illicites à Ébolowa – Région du sud Cameroun : enjeux de santé publique. Premier Colloque de Santé Publique: "Les défis de la Santé Publique en Afrique: Repenser la Promotion de la Santé dans le Contexte Africain", Jan 2020, Yaoundé, Cameroun. <hal-03119255>

HAL Id: hal-03119255

<https://hal.science/hal-03119255v1>

Submitted on 23 Jan 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

Évaluation pharmacotechnique du paracétamol des marchés légaux et illicites à Ébolowa – Région du sud Cameroun : enjeux de santé publique

Pharmacotechnical evaluation of paracetamol from both legal and illicit market of Ebolowa – South Region of Cameroon: a public health concern

Awono Noah Jean Pierre Yves^{1,2}, Ndié Justin^{2,3}, Nnanga Nga^{6,7,8,9}, Talla Paul^{2,12}, Mfiya Fadimatou², Teh Monteh Caroline³, Nkoyock Emilienne Grace², Tchapda Richard^{4,5}, Socpa Antoine^{10,11}

- (1) Comité National de lutte Contre la Drogue (CNLD) / Centre La Vie - Prévention et Soins en Addictologie
- (2) Département de Santé Publique – École des Sciences de la Santé - Université Catholique d’Afrique Centrale
- (3) Division de la Recherche Opérationnelle en Santé (DROS) – Ministère de la Santé Publique – Cameroun
- (4) Hôpital Central de Yaoundé
- (5) Département des Sciences de l’Éducation-Université de Yaoundé I
- (6) Département de Pharmacie Galénique et Législation Pharmaceutique - Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales- Cameroun
- (7) Département de Pharmacotoxicologie et Pharmacocinétique - Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales - Cameroun
- (8) Département de Sciences Pharmaceutiques- Faculté de Médecine et des Sciences Pharmaceutiques- Douala- Cameroun
- (9) Laboratoire de Technologie Pharmaceutique – Institut de Recherches Médicales et d’Études des Plantes Médicinales – Cameroun
- (10) Département d’Anthropologie - FALSH- Université de Yaoundé I – Cameroun
- (11) Département d’Anthropologie - FLSH- Université de Douala – Cameroun
- (12) Hôpital général de Yaoundé

* *Correspondance* : Awono Noah Jean Pierre Yves. anjpy@live.fr Tél. : 00237 697 64 14 59

Résumé

Introduction : Au Cameroun et en particulier à Ebolowa, la vente parallèle et illicite des médicaments favorise non seulement l’automédication, mais aussi la prolifération des faux médicaments. Les études relatives au contrôle-qualité des médicaments permettent d’administrer des traitements idoines et d’éviter l’apparition des accoutumances et des résistances microbiennes.

Objectif : Évaluer la qualité pharmaco-technique des comprimés de paracétamol 500 mg, générique blister de 10 unités, vendus dans les circuits légaux (publiques et privés) et illicites de la ville d’Ebolowa.

Matériels et méthodes : Une étude expérimentale a été menée sur une durée de 5 mois, utilisant comme référentiel, les normes contenues dans les pharmacopées en vigueur. Huit (08) échantillons de médicaments constitués de 90 blisters prélevés dans les secteurs légaux et illicites d’Ebolowa, soit 900 comprimés de paracétamol, ont fait l’objet de tests pharmaco - techniques. Les analyses ont été effectuées au Laboratoire National de Contrôle de Qualité des Médicaments et d’Expertise et au Laboratoire de Technologie Pharmaceutique de l’Institut de Recherches Médicales et d’Études des Plantes Médicinales. Les statistiques descriptives ont été produite à l’aide de IBM SPSS Statistics 22 et XLStat 2014 a servi pour réaliser le test t de Student.

Résultats. Les lots de paracétamol prélevés provenaient essentiellement des continents Asiatique (62,5%) et Africain (37,5%). Les non-conformités observées étaient les non-conformités de l’étiquetage (12,5%) avec identification de deux lots supposés issus d’un même laboratoire mais avec des étiquetages différents, de contrôle des caractères organoleptiques (25%), de dureté (63 %), de contrôle de désagrégation (12,5%). Globalement, 100% des lots prélevés dans le marché illicite étaient non conformes et 25% des lots prélevés dans le circuit légal l’étaient également.

Conclusion : L’analyse de la qualité pharmaco-technique des comprimés de paracétamol 500 mg vendus dans les circuits légaux et illicites de la ville d’Ebolowa a révélé que le plus grand nombre de non-conformités était issu du « marché noir » et les lots provenaient du continent asiatique. Il est

primordial que la lutte contre la vente illicite des médicaments soit renforcée. Aussi, le renforcement de la surveillance des points d'entrée, le contrôle-qualité et les bonnes pratiques de distribution des médicaments mis sur le marché permettront de réduire le phénomène.

Mots-clés : évaluation pharmaco-technique, paracétamol, circuit illicite, médicaments de la rue, santé publique.

Abstract

Introduction: In Cameroon and especially in Ebolowa, the parallel and illicit sale of drugs not only promotes automedication, but also the proliferation of fake medicines. Studies on drug quality control help provide appropriate treatments and avoid the addictions and resistance.

Objective: To evaluate the pharmacotechnical quality of paracetamol tablets, generic blister of 10 sold in the legal and illicit markets of the city of Ebolowa.

Materials and methods: An experimental study was conducted over a period of 5 months according to the standards of current pharmacopoeias. Eight (08) drug samples consisting of 90 blisters of 10 paracetamol tablets each, collected from both legal and illegal sectors, were tested for pharmacotechnical use. The analyzes were carried out at the National Laboratory for the Quality Control of Medicines and Expertise and at the Pharmaceutical Technology Laboratory of the Institute for Medical Research and Studies of Medicinal Plants. Descriptives statistics was realize with IBM SPSS Statistics 22 and XLSTAT 2014 served to execute Student's t test.

Results: The results obtained from the analyses of 08 batches of paracetamol revealed several nonconformities: hardness (63%) that is 05 lots, labeling (12.5%) with identification of two batches from the same laboratory but with different labeling, control of disaggregation (12.5%), organoleptic character control (25%). 5 samples out of 8 (63%) were non – compliant and 4 of this 5 batches were purchased at underground market. were observed. Of these samples, 63% (5/8) were non-compliant and 80% (4/5) were from the "black market".

Conclusion: The circulation and sale of illicit and non-compliant drugs remains a major problem in Cameroon. The largest number of nonconformities detected came from the "black market" and came from the Asian continent. The strict control of access zones, drug quality and appropriate conservation and distribution of medicines enhances the reduction of this phenomenon.

Keywords: pharmacotechnical evaluation, paracetamol, illicit circuit, public health.

Introduction

Le marché parallèle des médicaments favorise aussi bien l'automédication que la vente prolifique des produits de qualité sous standard. Bien qu'il soit impossible de faire un inventaire précis du nombre de décès imputables à cette pratique, l'OMS estime néanmoins que c'est la cause de 800 mille à un million de morts par an dans le monde (OMS, 2015).

Vu sous le prisme de la santé publique, l'histoire du médicament au Cameroun, marquée par des succès et des échecs, revêt aussi un caractère social, politique et culturel. Ainsi le médicament n'est pas qu'un produit pharmaceutique médicalement efficace ; il constitue également une marchandise, et un opérateur pour un ensemble de réseaux socioéconomiques, de pratiques, de représentations, de constructions socioculturelles associant le traitement et plus encore la maladie socialement représentée. Comme l'évoquent Van der Geest et Whyte (1988), au Sud du Cameroun, le médicament suscite des transformations en termes de marchandisation de la santé et du bien-être, et d'individualisation du rapport à la santé. Depuis plus de deux décennies, le Cameroun est résolument engagé dans la lutte contre la vente frauduleuse des médicaments à travers la mise sur pied, à partir de 2010, de commissions régionales de lutte contre la vente illicite des médicaments. Malgré des actions répressives intermittentes, la vente des « médicaments de la rue » prospère plus que jamais sur toute l'étendue du territoire. Selon Tanguy (2011), plus de 62% des Camerounais consomment les médicaments de la rue et Près de 40% des médicaments vendus dans le pays proviennent de la contre bande. Le circuit non réglementé représenterait à lui seul le quart du marché camerounais du médicament.

En outre, on dénote au Cameroun une croissance accélérée des cas de maladies rénales chroniques, d'accidents vasculaires cérébraux et surtout d'hépatopathies dont on ne peut déterminer avec certitude les causes.

Bien que plusieurs études portant sur le contrôle-qualité des médicaments aient déjà été menées au Cameroun, celles traitant du paracétamol sont rares et ce malgré le fait qu'il soit largement en tête des médicaments vendus dans le circuit informel (Awono Noah, 2015 ; Pouillot et al., 2007). Même si le paracétamol en vente libre est largement présenté, comme sans danger y compris par les praticiens, il n'est pas dénué d'effets indésirables et pourrait provoquer des dégâts insoupçonnés.

À Ebolowa, au Sud Cameroun, on note une prolifération accrue de la vente illicite des médicaments et un attachement de la population aux médicaments de la rue (Awono Noah, 2015). Par ailleurs, la vente du médicament dans le secteur informel est étroitement liée au mauvais fonctionnement du système de santé de la région du Sud (Van Der Geest, 1982, 1987, 1988, 2017). Au vu de ce qui précède, la présente étude se propose d'évaluer la qualité pharmaco - technique des molécules de paracétamol 500 mg générique, blister de 10 comprimés issues des structures autorisées et des marchés illicites de la ville d'Ebolowa.

Méthodologie

1. Cadre de l'étude

Le Fond Régional pour la Promotion de la Santé du Sud et les officines (secteur légal), les marchés de la rue (secteur illicite) d'Ebolowa ont servi de site de collecte des échantillons de paracétamol. Le Laboratoire National de Contrôle de qualité des Médicaments et d'Expertise (LANACOME) et le laboratoire de technologie pharmaceutique de l'Institut de Recherches Médicales et d'Études des Plantes Médicinales (IMPM), tous deux basés à Yaoundé au Cameroun, ont servi de site d'analyse des échantillons d'autre part.

2. Durée de l'étude

La collecte des échantillons a duré 1 mois et les tests pharmaco – techniques 4 mois soit une durée totale de 5 mois entre mai et novembre 2015.

3. Méthodes et matériels

3.1. Cible

L'étude a porté sur les comprimés de paracétamol 500 mg, générique blister de 10 vendu dans les secteurs légaux (officines et Fond Régional pour la Promotion de la Santé du Sud) et illicites (marchés de Nkoo'vos et Ebolowa Si 2).

3.2. Sélection des lieux de collecte et des échantillons de médicaments (paracétamol)

3.2.1. Critère de choix des lieux de collecte

Les échantillons ont été collectés au niveau du FRPS afin que cela soit représentatif de l'ensemble des structures sanitaires autorisées de la ville d'Ebolowa. Au moment de cette collecte, seules 3 officines sur 4 que comptait la ville d'Ebolowa disposaient du paracétamol concerné par cette étude. Les marchés de Nkoo'vos et d'Ebolowa Si 2 sont les deux seuls grand marché d'Ebolowa où la vente frauduleuse des médicaments est légion.

3.2.2. Sélection des échantillons de médicaments

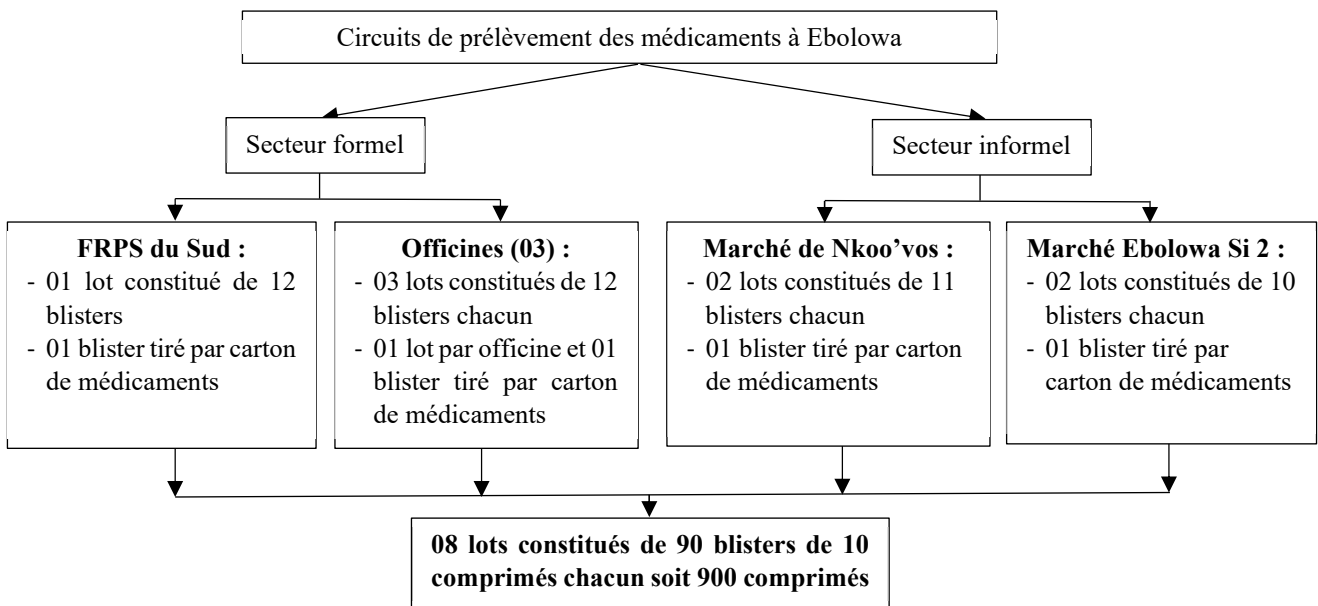


Figure 1 : sélection des médicaments dans les deux secteurs à Ebolowa

Les échantillons étaient constitués des lots de médicaments à base de paracétamol 500 mg (générique blister de 10 comprimés) dont 04 lots sélectionnés dans le circuit légal et 04 lots dans le circuit illicite d'Ebolowa. Chaque lot du secteur formel était constitué de 12 blisters tandis que les lots du secteur informel étaient respectivement constitués de 11 blisters pour le marché de Nkoo'vos et 10 blisters pour le marché d'Ebolowa Si 2. Les cartons de médicaments étaient tirés au hasard et les blisters de comprimés de paracétamol ont été sélectionnés par boîte selon une méthode aléatoire simple. Au total, huit (08) lots constitués de 90 blisters de 10 comprimés chacun soit 900 comprimés, ont été sélectionnés. Le nombre de blister sélectionné par lieu de prélèvement était fonction du stock disponible.

4. Techniques d'analyse des échantillons

Les monographies des pharmacopées et ouvrages notamment les pharmacopées britannique (BP, 2009), Européenne (Phr. Eu., 2008), Internationale (2004), Américaine (USP, 1998), ont servi pour le contrôle analytique des lots de paracétamol choisis.

Contrôle de l'étiquetage : il consistait à vérifier la présence sur l'étiquette du blister du nom du produit, du nom du principe actif et de sa quantité, du numéro du lot, des dates de fabrication et de péremption, des noms et adresse du fabricant.

Contrôle des caractères organoleptiques : il consistait à se servir des organes de sens dans les spécifications relatives aux produits analysés.

➤ **Mode opératoire**

- Prélever au hasard 10 comprimés : décrire la couleur, l'aspect, la forme, la présence éventuelle d'un enrobage et d'un trait de division ;
- L'odeur : y a-t-il une odeur caractéristique, si oui est-elle conforme à la formule galénique du produit analysé ? si non anomalie ;
- La couleur ;
- L'aspect ;
- La forme (ronde, ovale...).

Uniformité des dimensions des comprimés

➤ **Mode opératoire**

- Prélever au hasard 10 comprimés ;
- Pour chaque comprimé rond, mesurer l'épaisseur et le diamètre à l'aide d'un pied à coulisse ;
- Pour chaque comprimé autre que rond (ovale, ou triangulaire), mesurer l'épaisseur, la grande longueur et la petite longueur (largeur), à l'aide d'un pied à coulisse.

Poids moyen et uniformité de masse : ce contrôle a exigé l'emploi de balances de portée ayant une sensibilité correspondant au degré de précision recherché. Elles étaient préservées de toute humidité ou de vapeur acide et étaient vérifiées périodiquement.

➤ **Mode opératoire**

- Prélever au hasard 20 comprimés ;
- Peser chaque comprimé sur une balance de précision à 0,0001g près.

La masse individuelle de deux (02) unités au plus des vingt (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.

Forme pharmaceutiques	Masse moyenne	Écart limite et pourcentage de masse moyenne
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg ou plus	10
	Plus de 80 mg et moins de 250 mg	7,5
	250 mg ou plus	5

Source : pharmacopée Européenne 6 (2008). Tome 1

Contrôle de la dureté des comprimés : il était destiné à déterminer dans des conditions définies, la résistance à la rupture des comprimés. Elle était mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement.

➤ **Mode opératoire**

- Placer le comprimé entre les mâchoires en tenant compte, le cas échéant, de sa forme, de la barre de cassure et de la gravure. Pour chaque détermination, orienter le comprimé de la même façon par rapport à la direction d'application de la force ;
- Prélever au hasard 10 comprimés ;
- Effectuer une mesure de dureté sur les 10 comprimés avec le duromètre, en prenant bien soin d'éliminer tous les débris de comprimés avant chaque détermination ;
- Compléter la fiche des résultats.

Essai de friabilité (abrasion) des comprimés : La friabilité est un autre caractère de la résistance du comprimé, plus précisément la résistance à l'érosion. Ce caractère est mesuré à l'aide d'un appareil basé sur le principe suivant : un tambour en plexiglass avec des pales intérieures est entraîné par un moteur à une vitesse de 25 tours/min.

➤ **Mode opératoire**

- Prélever au hasard n comprimés dont la masse se rapproche le plus de 650 mg ;
- Dépoussiérer les comprimés et noter leur aspect ;
- Dans une capsule de pesée, peser la masse de l'ensemble des n comprimés, à 0,001g près. Noter la masse initiale (Mi) ;
- Placer les comprimés dans l'appareil à friabilité ;
- Faire subir 100 rotations au cylindre ;
- Vérifier que les comprimés subissent des chutes régulières ;
- Sortir les comprimés, les dépoussiérer et noter leur aspect ;
- Dans une capsule de pesée, peser la masse de l'ensemble des comprimés, à 0,001 g près. Noter la masse finale (Mf).

Essai de désagrégation : ce test était exécuté pour déterminer la conformité avec les normes (limites) de désintégration dans les monographies, excepté quand il est stipulé que les comprimés ou capsules sont destinés à être mastiqués, sucés ou à libérer le principe actif progressivement dans l'organisme.

➤ **Mode opératoire**

Placer une unité de la préparation à examiner dans chacun des 6 tubes du râtelier, puis ajouter un disque, si l'emploi des disques est prescrit. Faites fonctionner l'appareil en utilisant, comme liquide d'immersion, le milieu spécifié maintenu à $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Au temps indiqué, remontez le porte - tubes hors du liquide et examinez l'état des unités soumises à l'essai.

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger dans un temps prescrit en milieu liquide et dans des conditions expérimentales bien définies.

Normes et épreuves d'identité : les normes et épreuves d'identité pour les formes pharmaceutiques doivent être conçues de façon à démontrer sans ambiguïté que les échantillons examinés contiennent le ou les principe(s) actif(s) annoncé(s). On compare les résultats obtenus dans le chromatogramme ou spectre avec la solution à analyser au chromatogramme ou spectre correspondant avec la solution témoin.

Norme et épreuve de teneur en principe (s) actif(s) : la norme s'exprime quantitativement par des limites de teneur en principes actifs par comprimé. L'essai s'effectue très souvent selon une méthode quantitative appropriée, sur un mélange uniforme du contenu de plusieurs comprimés. Ainsi les résultats de l'analyse sont exprimés en terme de quantité de principe actif contenu dans un comprimé de poids moyen.

Les limites acceptables étaient fixées par la monographie utilisée. Il existe plusieurs méthodes de quantification. La méthode spectrophotométrique UV/visible d'absorption qui est la mesure

d'absorption, par la substance, d'un rayonnement électromagnétique situé dans une bande de longueur d'onde définie et étroite, d'un rayonnement essentiellement monochromatique était utilisée. Elle est principalement utilisée dans le dosage des principes actifs.

Protocole d'identification et de dosage du principe actif

➤ Mode opératoire

Peser et rendre en poudre 20 comprimés. Ajouter une quantité de poudre contenant 0,15g de paracétamol dans 50ml de 0,1 M d'hydroxyde de sodium (NaOH), diluer avec 100ml d'eau, agiter pendant 15 minutes et ajouter suffisamment d'eau pour produire 200ml. Mélanger, filtrer et diluer 10ml du filtrat dans 100ml avec de l'eau. Ajouter 10 ml de la solution résultante dans 10 ml de 0,1 M d'hydroxyde de sodium, diluer à 100 ml avec de l'eau et mesurer l'absorbance de la solution résultante au maximum à 275 nm. Appendix II B. calculer la teneur de $C_8H_9NO_2$ en prenant 715 comme valeur de A (1%, 1cm) au maximum à 257 nm.

Matériels

Verreries

Pour les manipulations, il a été utilisé comme verrerie :

- Des fioles de 100ml, 50 ml.
- Un Erlen Meyer de 1000 ml.
- Un cylindre de 1000 ml.
- Des pipettes graduées à 2 traits de 5 ml.
- Une pissette de 500 ml.
- Des flacons de 20 ml.

Equipements

Les équipements utilisés étaient :

- Pieds à coulisse : SCHIEBLEHRE 155 mm.
- Balance de précision : Explorer OHAUS de sensibilité 1mg.
- Balance analytique Metler Toledo XS 104 connecté à une imprimante.
- Duromètre : SCHLEUNIGER-2E de précision 2 Newtons.
- Testeur de friabilité SOTAX FT2.
- Testeur de friabilité ERWEKA TA.
- Désintégrateur : ERWEKA ZT3.
- Spectrophotomètre Perkin Elmer Lambda 25.
- Distillateur.
- Un bain à ultrason
- Des papiers filtres

Réactifs :

- Hydroxyde de sodium (NaOH) 0,1 M.
- Substance chimique de référence (SRC) de EDQM (European Directorate for the Quality Medicines & HealthCare).
- Eau distillée.

5. Méthodes d'exploitation et d'analyse des données

L'exploitation et l'analyse des données issues du contrôle de qualité des échantillons de médicaments ont été fonction des monographies utilisées pour effectuer les tests pharmaco-techniques. Les statistiques associées ont été produites à l'aide des logiciels IBM SPSS Statistics 22 et XL Stat 2014 pour les tests paramétriques de comparaison des moyennes (Test t de Student).

6. Considérations éthiques

Les autorisations administratives ainsi que la clairance éthique N°2015 / 103 / CEIRSH / ESS / MSP ont été obtenues avant le début de la collecte des échantillons des médicaments. Tous les responsables de vente au niveau des lieux de prélèvement ont été informés de l'objet de l'achat des médicaments.

Résultats

Comprimés de paracétamol collectés

Les échantillons de médicaments étaient constitués de 900 comprimés de paracétamol soit un minimum de 100 comprimés par lot.

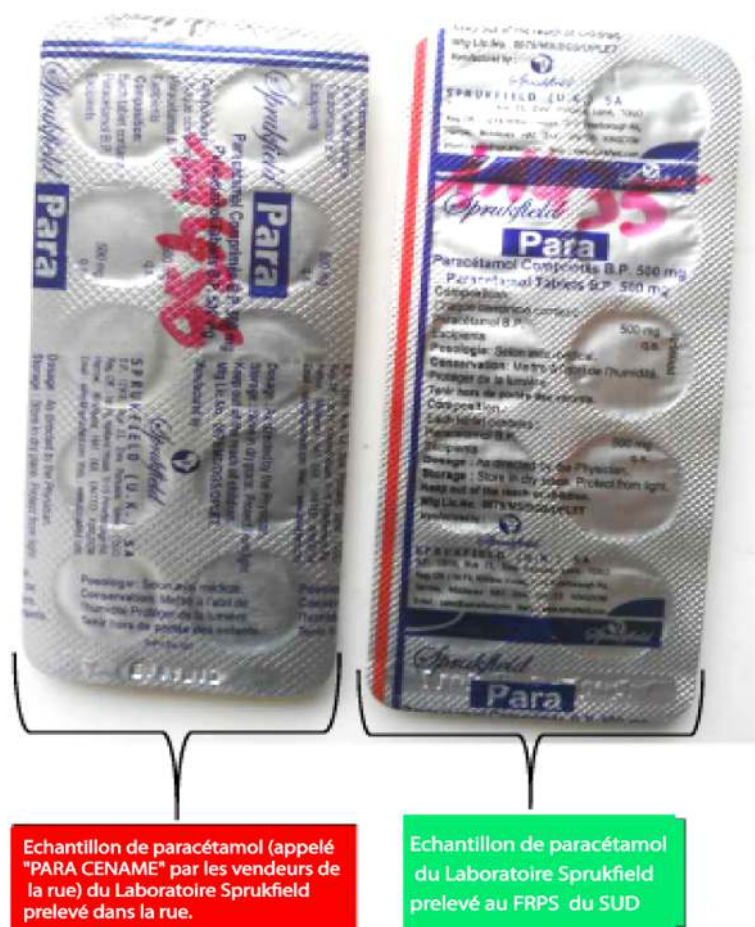
Tableau 1 : présentation du lieu d'achat et coût des blisters de paracétamol

Nom du produit	Principes actifs	Dosage	Prix du blister (Frs CFA)	Date – per	Bath / Lot	Labo / Pays	Lieux d'achat
Paracétamol BP	Paracétamol	500 mg	75 FCFA	10 / 2018	141156	North China Pharmaceutical Qin Huang Dao Co LTD	Rue
PARA Sprukfield	Paracétamol	500mg	40 FCFA	05 / 17	BC14028	Sprukfield / TOGO	Rue
Paracétamol tablets	Paracétamol	500mg	50 FCFA	11 / 2017	141167	Zhejiang Medecines and Products IE Co LTD	Rue
PARA Sprukfield	Paracétamol	500mg	50 FCFA	01 / 17	BC14010	Sprukfield / TOGO	Rue
Paracétamol	Paracétamol	500mg	150 FCFA	07 / 2017	B1406	Fourrts / INDE	Officine
Paracétamol	Paracétamol	500mg	200 FCFA	02 / 2018	ES5024	Ubithéra / INDE	Officine
Paracétamol	Paracétamol	500mg	100 FCFA	11 / 2017	7750024	Strides Arcolab / INDE	Officine
PARA Sprukfield	Paracétamol	500mg	Donation	04 / 2017	140479	Sprukfield / TOGO	FRPS du SUD

Le tableau ci-dessus révèle que dans la rue, le prix du blister de paracétamol 500 mg varie de 40 Frs CFA à 75 Frs CFA tandis qu'en officine, il varie entre 100 Frs CFA et 200 Frs CFA. Cela donne un écart compris entre 25 Frs CFA et 160 Frs CFA. Les lots de paracétamol prélevés dans la ville d'Ebolowa proviennent essentiellement des continents Asiatique (62,5%) et Africain (37,5%) ; aucun lot (0%) de paracétamol en provenance de l'Inde n'a été retrouvé dans le secteur informel à Ebolowa et aucun lot (0%) de paracétamol en provenance de la Chine n'a été retrouvé dans le secteur formel. Par contre, les lots de paracétamol en provenance du Togo ont été retrouvés dans les deux circuits soit 25% pour le formel et 50% pour l'informel.

Contrôle de l'étiquetage

Les échantillons du secteur formel étaient conformes à 100% en matière de contrôle du conditionnement primaire contrairement aux échantillons du secteur informel qui étaient non conformes au contrôle du conditionnement primaire à hauteur de 25% (les noms et adresses du fabricant n'étaient pas mentionnés sur le blister mais plutôt sur la boîte de 100 blisters). L'apparence physique des étiquettes des blisters des lots PARA Sprukfield issus du secteur informel et de celle des étiquettes du lot PARA Sprukfield prélevés dans le secteur formel (FRPS du SUD) présentaient, comme le montre l'iconographie n°1, des différences subtiles. On serait donc en face d'une contrefaçon de générique de paracétamol 500 mg.



Echantillon de paracétamol (appelé "PARA CENAME" par les vendeurs de la rue) du Laboratoire Sprukfield prélevé dans la rue.

Echantillon de paracétamol du Laboratoire Sprukfield prélevé au FRPS du SUD

Figure 2 : présentation des conditionnements primaires des Para Sprukfield « Rue vs FRPS du SUD »

Contrôle des caractères organoleptiques

Pour le contrôle des caractères organoleptiques, 100% des échantillons issus du circuit formel étaient conformes alors que 50% des échantillons provenant du circuit informel étaient non conformes. La non-conformité était à type de décalottage.

Uniformité des dimensions des comprimés

Tous les échantillons analysés étaient conformes à 100%. Aucun lot n'avait des comprimés qui avaient des dimensions inférieures à la LCI (limite de contrôle inférieure) ou supérieures à la LCS (limite des contrôle supérieure).

Poids moyen et Uniformité de masse

Tous les échantillons analysés étaient conformes à 100% aux normes de la pharmacopée européenne car par rapport à l'écart limite autorisé (5%), aucun comprimé n'avait une masse au-dessus de la Limite de Surveillance Supérieure (LSS) ou en dessous de la Limite de Surveillance Inférieure (LSI).

Contrôle de la dureté des comprimés

Pour ce qui est du test de dureté, 25% des échantillons issus du secteur formel étaient non conformes tandis que 100% des échantillons du secteur informel étaient non conformes. Ces

échantillons avaient des comprimés dont les valeurs de dureté étaient inférieures aux LCI (limite de contrôle inférieure) calculées pour chaque lot ou supérieures aux LCS (limite de contrôle supérieure) calculées pour chaque lot.

De plus, les tests paramétriques de comparaison des moyennes de dureté des comprimés des lots PARA Sprukfield prélevés dans la rue, et ceux d'un autre lot PARA Sprukfield prélevé dans la rue et ceux du lot PARA Sprukfield prélevés au Fond Régional pour la Promotion de Santé du SUD révélaient comme le présente les diagrammes de dominances suivants, que les moyennes de dureté des comprimés des deux échantillons issus de la rue sont égales et qu'il existe une différence statistiquement significative (P -Value < 0,0001) entre les moyennes de dureté des comprimés de Paracétamol Sprukfield prélevés au FRPS du Sud (Lot 140479) et ceux prélevés dans la rue (Lot BC14010 et Lot BC14028).

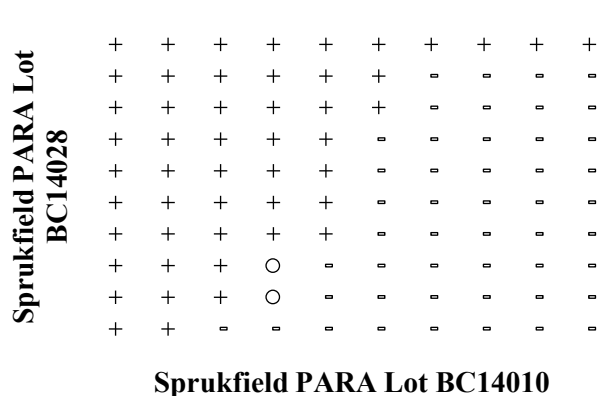


Figure 3 : Diagramme de dominance de dureté des comprimés Sprukfield PARA de la Rue

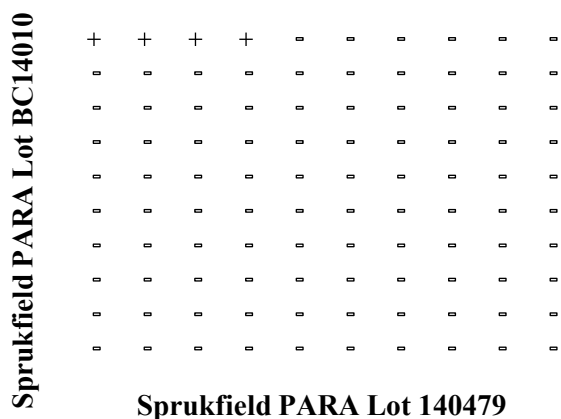


Figure 4 : Diagramme de dominance de dureté des comprimés Sprukfield PARA du circuit formel vs Sprukfield PARA du circuit informel

Essai de friabilité (abrasion) des comprimés

Les échantillons issus des deux secteurs étaient conformes à 100%. En effet, aucun lot n'avait une perte de masse supérieure à 1%.

Essai de désagrégation

Les échantillons issus du circuit formel étaient conformes à 100% tandis que ceux issus du circuit informel présentaient 25 % de non-conformité (03 unités non désagrégées sur 18 unités testées, les durées de l'essai étant respectivement de 17, 20 et 19 minutes).

Identification et dosage du principe actif

L'ensemble des échantillons a été identifié comme étant du paracétamol car les spectres des échantillons étaient superposables à celui du témoin qui était la SCR (Solution Chimique de Référence) de l'EDQM.

Les préparations (pesées et dilutions) avaient été bien faites car toutes les valeurs du FR (Facteur de Recouvrement) pour chaque lot étaient contenues dans les limites de 98% - 102%. Tous les échantillons (circuits formel et informel) étaient conformes au standard de la pharmacopée britannique car les teneurs en principe actif de ces lots étaient dans les limites de 95% - 105%. Outre, le coefficient de variation des essais, pour chaque lot, était inférieur à 2,41%.

Conformité par secteur et par continent

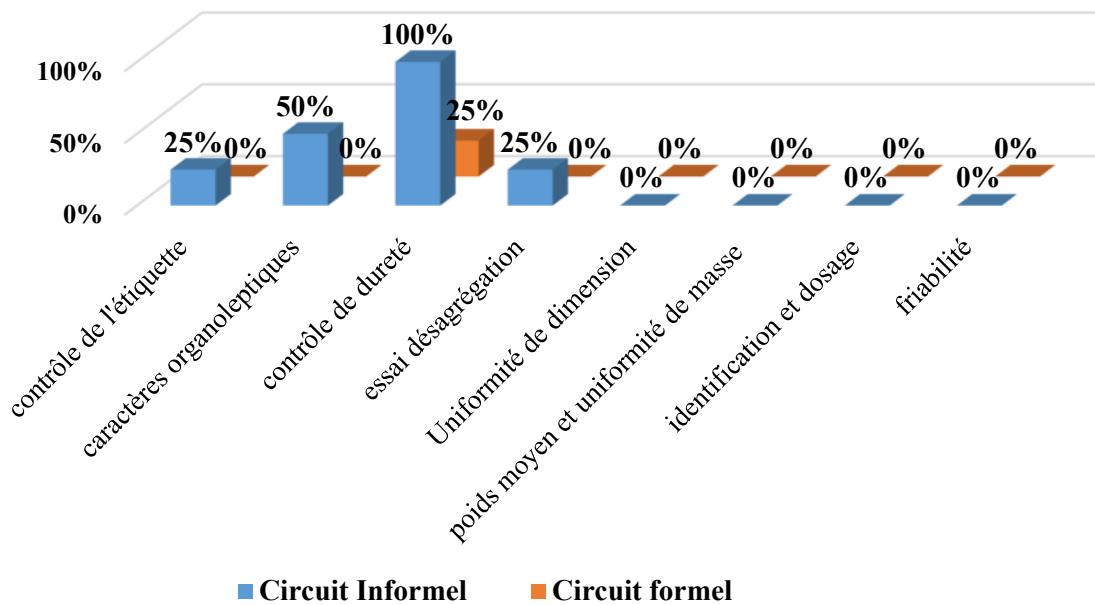


Figure 5 : Non-conformité par secteur selon les analyses effectuées

Le graphique ci-dessus montre que les non-conformités relevées dans les lots de paracétamol prélevés dans le circuit informel concernaient les analyses suivantes : contrôle de l'étiquette (25%), contrôle des caractères organoleptiques (50%), contrôles de dureté (100%) et le contrôle de désagrégation (25%) tandis que les non conformités trouvées dans les lots de paracétamol prélevés dans le circuit formel concernaient uniquement le contrôle de dureté (25%).

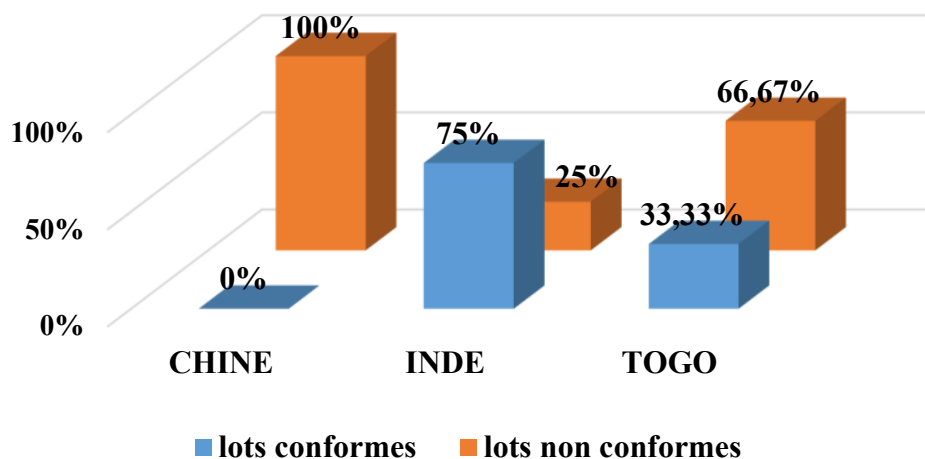


Figure 6 : Conformité selon le pays d'origine

Le graphique précédent révèle que la non-conformité touchait tous les pays et ou continents d'origine des échantillons. Soit 100% de non-conformité pour les lots en provenance de la Chine., 66,67% de non-conformité pour ceux en provenance du Togo et 25 % de non-conformité pour ceux en provenance de l'Inde.

Discussion

Les échantillons ont été contrôlés selon les paramètres suivants :

- Contrôle de l'étiquetage
- Contrôle des caractères organoleptiques
- Uniformité de dimension des comprimés
- Poids moyen et uniformité de masse
- Contrôle de dureté
- Contrôle de friabilité
- Essai de désagrégation
- Identification et dosage du principe actif

Les non conformités décelées concernaient les analyses suivantes :

- Contrôle de l'étiquetage
- Caractère organoleptique
- Contrôle de dureté
- Essai de désagrégation

L'analyse de ces paramètres suivant les pharmacopées britannique, européenne et internationale révèle que les comprimés de paracétamol 500 mg (générique blister de 10 comprimés.) du circuit formel (officine et FRPS du SUD) à Ebolowa présentent 25% de non-conformité contre 100% pour ceux du circuit informel (Rue).

En fonction du contrôle de l'étiquetage

Cette analyse a consisté à vérifier que les exigences réglementaires obligatoires applicables au Cameroun en matière d'étiquetage (conditionnements primaire et secondaire) ont été respectées. Le contrôle du conditionnement primaire a porté sur les éléments suivants : la dénomination du produit, la forme pharmaceutique, le contenu en substances actives (en unité de prise), le numéro du lot, le nom et l'adresse de l'exploitant.

Des lots prélevés dans la rue, 25% ne portaient ni le nom ni l'adresse du fabricant sur le conditionnement primaire ; ce qui ne permet pas d'assurer leur traçabilité.

Les lots de paracétamol PARA Sprukfield prélevés dans la rue et le lot de paracétamol PARA Sprukfield prélevé au FRPS du SUD ont présenté deux étiquetages différents au niveau du conditionnement primaire. Ces résultats sont similaires à d'autres cas d'anomalies de conditionnement retrouvés en 2001 au Nigéria pour le Panadol (Naik, 2004) et en 2004 en Côte d'Ivoire pour 3 génériques de paracétamol (Legris, 2005), une similitude a également été observée avec les résultats de Diop et al. (2009) qui avaient trouvé au Sénégal un cas de contrefaçon de génériques de paracétamol au niveau du circuit illicite et ceux d'Akahi et al. (2011) qui, dans leur étude menée en Côte d'Ivoire avaient plutôt trouvé des anomalies sur le conditionnement secondaire de deux lots de paracétamol Créat®.

Ces différences observées au niveau de l'étiquetage et du conditionnement laissent penser à une contrefaçon. Les médicaments contrefaits se distinguent des médicaments originaux par des différences parfois mineures. Il peut s'agir de petites modifications sur les conditionnements ou encore de différences au niveau du procédé de fabrication pouvant affecter les paramètres galéniques, biogaléniques et les teneurs en substances actives.

En fonction des caractères organoleptiques

Deux (02) échantillons (50%) sur 4 des médicaments du circuit informel étaient non conformes à l'analyse des caractères organoleptiques tandis que 100% des échantillons du circuit

formel étaient conformes. Les anomalies détectées étaient relatives au « décalottage » ; ainsi 25% de non-conformité à l'analyse des caractères organoleptiques des échantillons ont été obtenus. Ces résultats étaient semblables à ceux de Diop et al. (2008) qui, dans leur étude menée au Sénégal, avaient trouvé 23% de non-conformité à l'analyse des caractères organoleptiques. L'anomalie détectée met en relief un défaut de fabrication propre aux lots incriminés.

En fonction du contrôle de dureté

Le contrôle de dureté met en évidence la capacité des comprimés à résister à une certaine force de pression qui quant à elle dévoile la stabilité et la biodisponibilité des comprimés. Compte tenu des limites de contrôle, les échantillons du circuit formel étaient conformes à 75% contre 0% de conformité dans le circuit informel. De manière globale, cinq (05) lots sur huit (08) soit 62,5%, présentaient cette non-conformité. Les raisons pourraient être liées aux conditions climatiques et de conservation des médicaments ou encore à un problème survenu lors de la fabrication car tous étaient en deçà de la limite de contrôle inférieure. Cette non-conformité pourrait avoir une influence sur la biodisponibilité du principe actif car le médicament sera, soit rapidement, soit lentement, dissous dans l'organisme entraînant, un retard de libération du principe actif et de son action thérapeutique. Ce résultat remet donc en question les conditions de conservation des comprimés analysés.

En plus, la comparaison des duretés inter lots des PARA Sprukfield, prélevés dans la rue et au FRPS du SUD avait présenté une différence statistiquement significative (p-value < 0,0001). Cette différence significative prouve que les médicaments concernés avaient des origines différentes. À défaut, il y aurait eu une modification dans le procédé de fabrication.

En fonction de l'essai de désagrégation

L'essai de désagrégation permet de juger de la capacité des comprimés à se désintégrer dans les conditions de température et de PH correspondant aux conditions in vivo. Les comprimés du circuit formel, compte tenu des limites de contrôle, étaient conformes à 100% contrairement à ceux du circuit informel qui révélaient 25% de non-conformité. Ce résultat était contraire à celui de Diop et al. (2008) qui avaient trouvé un pourcentage inférieur de non-conformité de 6,25%. Ceci remet en question la biodisponibilité des comprimés provenant du circuit informel.

En fonction de l'identification et du dosage du principe actif

L'identification et le dosage du principe actif n'ont révélé aucune irrégularité pour tous les échantillons testés. À contrario, une enquête effectuée au Congo, sur trois échantillons de paracétamol prélevés au niveau du secteur illicite, présentait une perte en principe actif de l'ordre de 12,2 % (Henzelin – Nkubana, Boungou & Mpandi, 2006). L'étude menée au Cameroun, à Madagascar et au Tchad par l'OMS (OMS, 1995) sur la qualité de 58 échantillons de paracétamol, a révélé des taux de non-conformités de 17,24 % soit 9,52 % pour le marché parallèle au Cameroun : 4 / 42 échantillons non conformes ; 33,33% pour Madagascar : 4/12 non conformes : et 50% pour le Tchad : 2/4 non conformes : sous dosage (1 secteur parallèle, 1 secteur privé).

En fonction des étiologies des variations pharmacotechniques observées

L'humidité, la température et la lumière sont des facteurs environnementaux qui pourraient être à l'origine des variations des caractéristiques pharmacotechniques des comprimés analysés. Cette hypothèse est corroborée par les résultats de plusieurs travaux (Cid & Jaminet, 1971 ; Nyqvist & Lundgren, 1982) qui ont montré que les modifications de dureté des comprimés sont liées aux modifications de leur teneur en eau dues à une durée de stockage plus longue à forte humidité ambiante. La température peut également provoquer l'évaporation de l'eau de constitution du comprimé c'est-à-dire celle nécessaire à sa bonne cohésion. De même Niqvist, Nickalsson & Lundgren (1981) avaient montré que l'augmentation du temps de désagrégation est due à la

diminution de la teneur en eau des comprimés causée par une température élevée. Pour Huber (1985), il faut conserver les médicaments à l'abri de la chaleur car celle-ci est responsable d'une prise en masse et d'une modification de la porosité des comprimés entraînant un ralentissement de la libération de la substance active. Lors d'une exposition à la lumière du soleil, une photodégradation du principe actif peut survenir. Elle peut conduire à une diminution de l'efficacité thérapeutique, à la formation de produits toxiques qui sont parfois à l'origine d'effets indésirables (Le Hir, 2009). Il s'avère donc qu'il y a des altérations de médicaments en cas de mépris des règles de conservation.

Ces constats corroborent les résultats obtenus par Awono Noah (2015) qui avaient eu à relever un mépris général des règles de conservations et de stockage des médicaments dans les marchés illicites à Ebolowa. Les médicaments présents au niveau des comptoirs n'étaient pas protégés de la lumière du soleil. De surcroît, la plupart des vendeurs stockaient les médicaments dans les malles des véhicules stationnés devant leurs boutiques à longueur de journée ; il a été observé dans les locaux faisant office de magasins pour certains vendeurs de la moisissure non seulement sur les murs mais également sur les conditionnements secondaires de certains médicaments.

En fonction de la spécificité de la molécule étudiée

Le paracétamol, chef de file des médicaments antalgiques et antipyrétiques, bien toléré par les femmes enceintes et les enfants, est largement utilisé à travers le monde ; c'est l'antalgique le plus consommé en Europe. La France en est le plus gros consommateur (Hider – Mlynarz, Cavalié & Maison, 2018). C'est la molécule la plus vendue dans la rue à Ebolowa (Awono Noah, 2015), le médicament du quotidien que l'on garde volontiers au fond du sac par mesure de précaution et que l'on offre sans réticence à une connaissance ou à un enfant se plaignant de maux de tête.

Alors qu'on connaissait déjà la toxicité du paracétamol pour le foie en cas d'abus, des chercheurs britanniques se sont penchés sur les conséquences d'une prise régulière et à long terme du paracétamol (Roberts et al., 2015). En se fondant sur huit études de cohortes, ils ont montré après méta analyse un taux de mortalité accru pouvant aller jusqu'à 63 % chez les patients consommant de manière répétée des doses importantes de paracétamol (3 grammes par jour). En effet, la prise régulière de paracétamol augmenterait le risque de maladies cardiovasculaires de l'ordre de 68 % en cas de consommation de plus de 15 comprimés par semaine. 20% des adeptes du paracétamol seraient exposés à des maladies cardiovasculaires, notamment aux infarctus et aux accidents vasculaires cérébraux (AVC). Le risque de développer des problèmes gastro-intestinaux et rénaux est également accru en cas de consommation régulière. Les risques de développer un ulcère augmenteraient de 68% et ceux d'avoir des saignements de 49%. Pour les problèmes rénaux, le risque serait ainsi multiplié par deux en cas de prise cumulée de plus de 500 g de paracétamol au cours de la vie. De ce fait, les gros consommateurs de paracétamol seraient beaucoup plus susceptibles d'avoir des reins défectueux que les personnes n'en consommant jamais ou à des doses raisonnables.

L'automédication anarchique des populations de la ville d'Ebolowa, associée à la prescription quasi systématique de paracétamol par les vendeurs de la rue aura pour conséquence, sur le long terme, la survenue d'un problème sérieux et réel : celui du fort taux de prévalence des maladies chroniques dans la cité.

Conclusion

La faible surveillance des circuits d'approvisionnement est à l'origine de la prolifération et de la vente illicite des médicaments de qualité sous standard, lesquels constituent un risque sanitaire majeur pour les consommateurs et un problème de santé publique avéré. L'éradication de ce phénomène reste un processus complexe en ce sens qu'elle s'inscrit dans une logique durable de multisectorialité et de

répression permanente. L'évaluation pharmacotechnique du paracétamol 500 mg, générique blister de 10 vendu sur les marchés légaux et illicites d'Ebolowa a permis d'établir que les médicaments vendus étaient globalement non-conformes malgré le faible nombre de lots analysés. En effet, 05 lots (63%) étaient non-conformes ; parmi eux 80% étaient issus du secteur illicite soient 100% des lots prélevés dans le circuit informel. Cet état de choses est probablement dû à un problème de fabrication, au non-respect de la réglementation pharmaceutique en vigueur et aux conditions de conservation inadéquates. Le paracétamol 500 mg générique blister 10 vendu dans la rue à Ebolowa est essentiellement de mauvaise qualité. Ainsi, les médicaments de la rue demeurent donc une panacée dangereuse aussi bien pour les potentiels consommateurs que pour l'économie du pays. L'évaluation pharmacotechnique à grande échelle permettra d'apprécier la qualité du médicament au niveau national. Par ailleurs, davantage de mesures dissuasives et coercitives doivent être prises à tous les niveaux et par tous les acteurs pour barrer la voie à la contrefaçon, à la circulation et à la vente illicite des médicaments. De plus, un soin particulier doit être apporté à l'étape de stockage car elle précède la distribution et l'utilisation du médicament. De bonnes conditions de stockage sont nécessaires pour garantir l'intégrité du produit et la santé du patient. Que ce soit dans les magasins des industries pharmaceutiques ou dans les camions des transporteurs aussi bien que dans les armoires à pharmacie des utilisateurs, il est capital de respecter les règles. Des informations concernant le stockage des médicaments sont précisés dans les Bonnes Pratiques de Distribution.

Références bibliographiques

Akahi, k. S. P. V., & al. (2011). Apport du profil qualité de spécialités pharmaceutiques de paracétamol dans la détection des contrefaçons. *J. sci. Pharm. Biol.*, 12 (1), 23 – 34

Awono Noah, J.P.Y. (2015). *Enjeux de santé publique autour de la vente, de la consommation et du contrôle de qualité des « médicaments de la rue » à d'Ebolowa (Région du Sud Cameroun)*. Mémoire de Master en Santé Publique, École des Sciences de la Santé - Université Catholique d'Afrique Centrale, Yaoundé – Cameroun.

Cid, E. & Jaminet, F. (1971). Influence des adjuvants sur la vitesse de dissolution et la stabilité de l'acide acétylsalicylique dans les comprimés. II- Effets de quelques lubrifiants. *J. Pharm. Belg.* 26, 360-368.

Diop, Y. M., Sarr, S. O., Diop, A., Ndiaye, B, Nondome, V. I. D., Djibril Fall, & Smine, A. (2009). Contrôle de la qualité de l'acide acétylsalicylique et du paracétamol utilisés au Sénégal. 2008. *Thérapie*, 63 (5), 403-404. doi : <http://dx.doi.org/10.2515/therapie:2008055>

Henzelin-Nkubana, C., Bounboua, A., & Mpandi, M. (2006). Enquête sur la qualité des médicaments en vente au Congo : analyse de 13 produits prélevés à Brazzaville. *Le Pharmacien d'Afrique.* 192, 19-26.

Hider-Mlynarz, K., Cavalié, P., & Maison, P. (2018). Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *Br J Clin Pharmacol.* 84, 1324–1334.

Huber, H. (1985). *Formes pharmaceutiques et leurs usages*.

Le Hir, A., Chaumeil, J. – C., & Brossard, D. (2009). *Abrégés Pharmacie galénique, Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments*, 9ème édition, Elsevier Masson.

- Legris, C. (2005). *La détection des médicaments contrefaits par investigation de leur authenticité. Étude pilote sur le marché pharmaceutique illicite de Côte d'Ivoire*. Thèse de doctorat en pharmacie, Université Henri Poincaré – Nancy 1, France.
- Naik, G. (2004). Au Nigéria, la lutte contre les faux médicaments : la dame de fer châtie bien les faussaires. 2004. *Courrier International*.
- Niqvist, H., Nickalsson, M., & Lundgren, P. (1981). Studies on the physical properties of tablets and tablet excipients III water sorption and its effects on hardness and disintegration. *Acta Pharm. Suec.* 18, 305-314.
- Nyqvist H. & Lundgren, P. (1982). Studies on the physical properties of tablets and tablet excipients VI. The application of accelerating test conditions to the study of water sorption and change in hardness. *Acta Pharm. Suec.* 19, 401-410.
- OMS. (1995). *La qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique Africain étude analytique dans trois pays : Cameroun, Madagascar, Tchad*. Genève-Suisse.
- OMS. (2015). *Dans les pays en développement, 1 médicament sur 10 est de qualité inférieure ou falsifié*. Communiqué de Presse. Genève-Suisse.
- Pharmacopée Américaine. (1998).
- Pharmacopée Britannique. (2009).
- Pharmacopée Européenne. (2008). 6^{ème} édition, tome 1.
- Pharmacopée Internationale. (2004). Tests and general requirements for dosage form pharmaceutical substances and tablets. Third edition. Vol 5. OMS. Genève.
- Pouillot, R., Bilong, C., Boisier, P., Ciss, M., Moumouni, A., Amani, I. & Nabeth, P. (2007). Le circuit informel des médicaments à Yaoundé et à Niamey : étude de la population des vendeurs et de la qualité des médicaments distribués. 2007. *Bull Soc Pathol Exot.* 101(2), 113-118.
- Roberts, E., Delgado Nunes, V., Buckner, S., & al. (2015). Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2015. 0 : 1 – 8. doi 10.1136/annrheumdis – 2014 – 206914.
- Tanguy, B.P. (2011). *Le tueur silencieux* [film documentaire]. Paris: L'Harmattan.
- Van der Geest & Whyte. (1988). Medicines in Context: an Introduction, Dans Van Der. Geest, S. & Whyte, S.R. (dir.) *The Context of Medicines in Developing Countries: Studies in Pharmaceutical Anthropology* (1 – 3). Dordrecht – Boston - London, Kluwer Academic Publishers
- Van Der Geest, S. (1982). The Efficiency of Inefficiency: Medicine Distribution in South Cameroon. 1982. *Social Science & Medicine*, 16, 2145-2153.

Van Der Geest, S. (1987). Self-care and the informal sale of drugs in South Cameroon. *Social Science & Medicine*, 25 (3), 296 - 305.

Van Der Geest, S. (1988). The Articulation of Formal and Informal Medicine Distribution in South Cameroon, Dans Van Der. Geest, S. & Whyte, S.R. (dir.) *The Context of Medicines in Developing Countries: Studies in Pharmaceutical Anthropology* (131 – 148). Dordrecht – Boston – London, Kluwer Academic Publishers.

Van Der Geest, S. (2017). Les médicaments sur un marché camerounais : Reconsidération de la commodification et de la pharmaceuticalisation de la santé. 2017. *Anthropologie & Santé*. Mis en ligne le 01 mars 2017, consulté le 24 mai 2019. URL: <http://journals.openedition.org/anthropologiesante/2450> ; DOI : 10.4000/anthropologiesante.2450