



# **CONTRÔLE CHIMIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DE LA QUININE DIHYDROCHLORHYDRATE APRES OUVERTURE DE L'AMPOULE**

Mlle RAKOTONIRINA Finiavana Mihary Valisoa  
Docteur en Pharmacie

01/03/2013

# PLAN

- INTRODUCTION
- MATERIELS ET METHODES
- RESULTATS
- DISCUSSIONS
- CONCLUSION

01/03/2013

# INTRODUCTION

- ✓ Paludisme: 250 M de nouveaux cas/an  
0,5 à 1 M décès / an
- ✓ Madagascar: première cause de décès et d'hospitalisation
- ✓ Quinine injectable: traitement du paludisme grave
  - 2<sup>e</sup> intention (mondial)
  - 1<sup>ère</sup> intention (Madagascar)

01/03/2013

✓ Selon l'OMS,

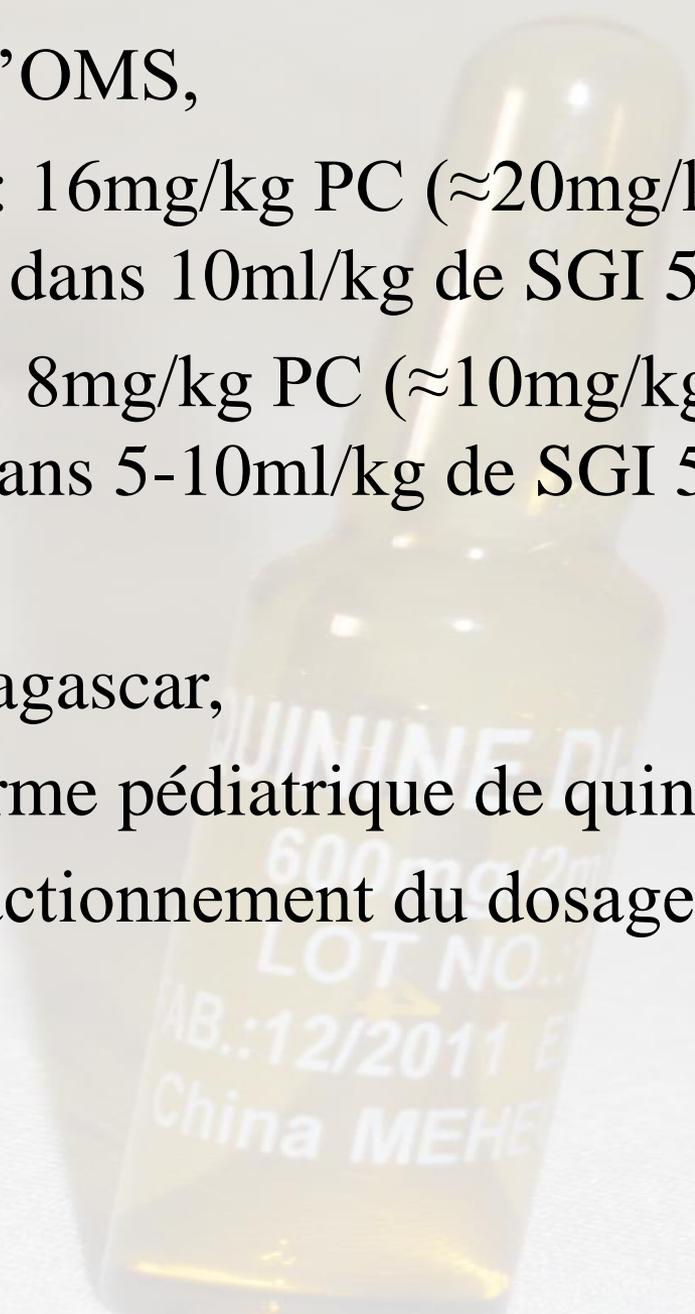
DC: 16mg/kg PC ( $\approx$ 20mg/kg de Q-diHCL) en IV,  
à diluer dans 10ml/kg de SGI 5% pendant 4h

DE: 8mg/kg PC ( $\approx$ 10mg/kg de Q-diHCL) en IV, à  
diluer dans 5-10ml/kg de SGI 5%

✓ A Madagascar,

→ Forme pédiatrique de quinine non disponible  
Fractionnement du dosage d'une ampoule

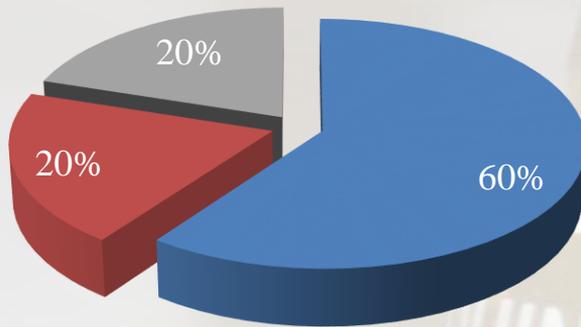
01/03/2013



# ENQUETE

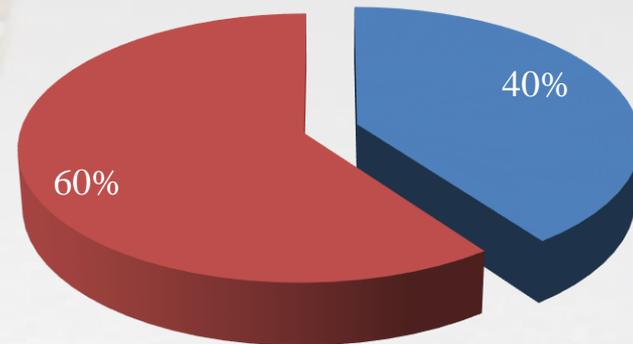
Quinine injectable: Traitement de 1<sup>ère</sup> intention du paludisme grave

Durée de conservation de l'ampoule: 3j



■ Coton (%) ■ Libre (%) ■ Non fractionnée (%)

**Mode de conservation**



■ Frigo (%) ■ Air libre (%)

**Lieu de conservation**

01/03/2013

# INTRODUCTION

*Est-ce-que les modes d'utilisation et les conditions de conservation de la quinine injectable dans les services de santé après l'ouverture de l'ampoule modifieraient-ils sa qualité chimique et microbiologique?*

01/03/2013

QUININE DI-  
600mg/2ml  
LOT NO.:  
AB.:12/2011 E  
China MEHE

# Objectif principal

Après ouverture de l'ampoule de quinine :

- modification de la concentration du PA (par évaporation) ?

**→ Qualité chimique**

- multiplication des germes (par contamination) ?

**→ Qualité microbiologique**

01/03/2013

# Objectifs spécifiques

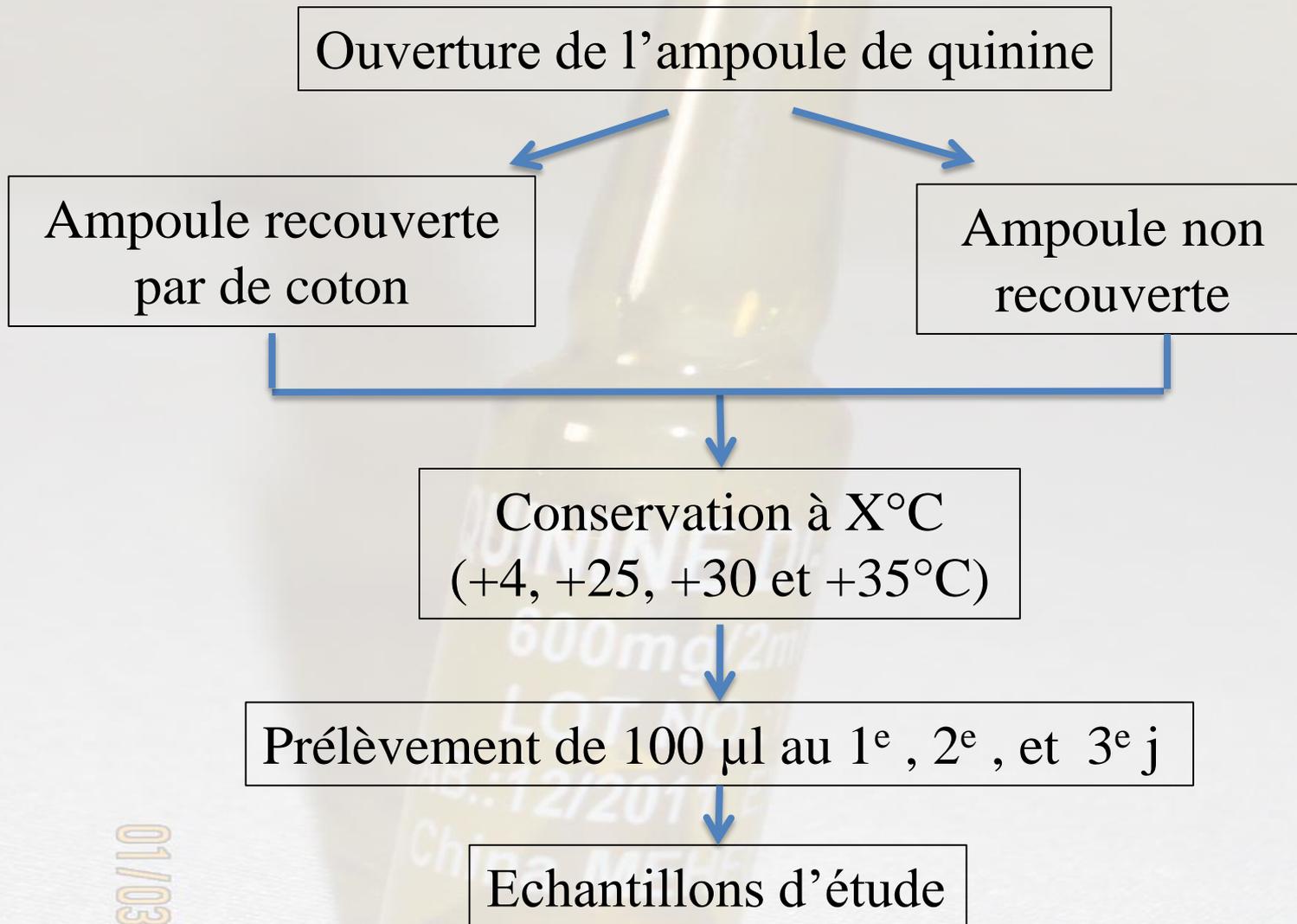
- Déterminer l'effet de la température et de la durée de conservation sur la concentration en PA (dosage)
- Déterminer le temps d'apparition du ou des bactéries contaminantes
- Déduire les conditions sécurisantes pour conserver la quinine injectable après ouverture de l'ampoule

# MATERIELS ET METHODES

- Etudes chimiques
- Etudes bactériologiques

01/03/2013

# 1- Préparation des échantillons



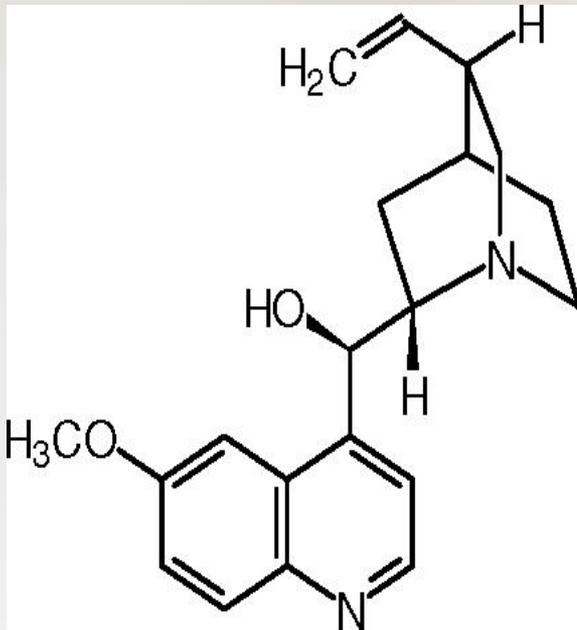
**Echantillons de référence:** prélevés juste après l'ouverture de l'ampoule

## 2- Etudes chimiques

QUININE DI-  
600mg/2ml  
LOT NO.:  
AB.:12/2011 E  
China MEHE

01/03/2013

# Méthode de spectrofluorimétrie



Préparation des solutions filles pour la  
courbe d'étalonnage



Dosage des échantillons



Détermination de la concentration de  
chaque échantillon

01/03/2013

$\lambda$  d'excitation = 425 nm et  $\lambda$  d'émission = 545nm

### 3- Etudes bactériologiques

QUININE DI-  
600mg/2ml  
LOT NO.:  
AB.:12/2011 E  
China MEHE

01/03/2013

Echantillons d'étude

7  $\mu$ l

Ensemencement sur Columbia blood agar base

Incubation à 37°C

24, 48 et 72 h

Lecture



Macroscopique  
(couleur, forme, propriété  
hémolytique)

Microscopique  
(MO)

Isolement  
(méthode d'identification)

Coloration GRAM

Observation directe

X 100  
(morphologie, G+, G-)

X 40  
(mobilité bactérienne)

01/03/2013

# RESULTATS

QUININE DI-  
600mg/2ml  
LOT NO.:  
AB.:12/2011 E  
China MEHE

01/03/2013

# RESULTATS

## Contrôle chimique

### 1. Echantillons de référence (n = 9)

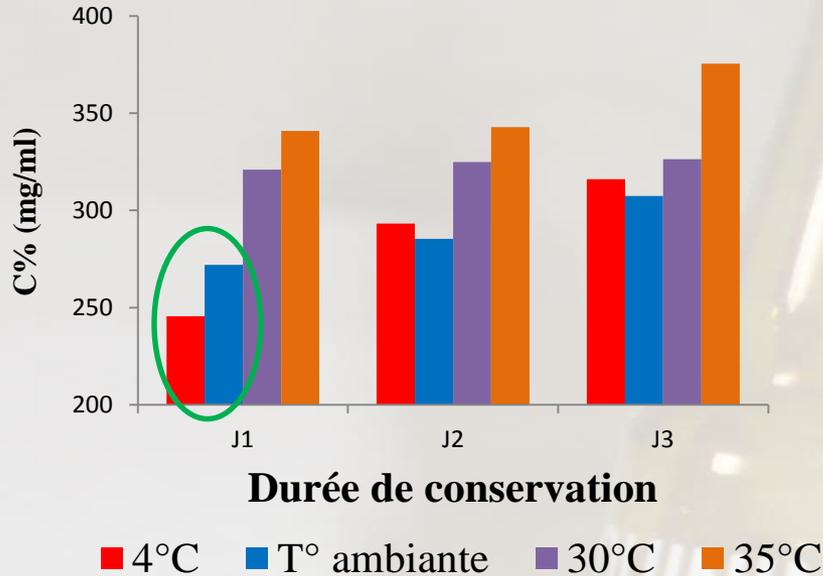
C% = 230,23 à 315,18 mg/ml

→ M = 262,84 ± 22 mg/ml

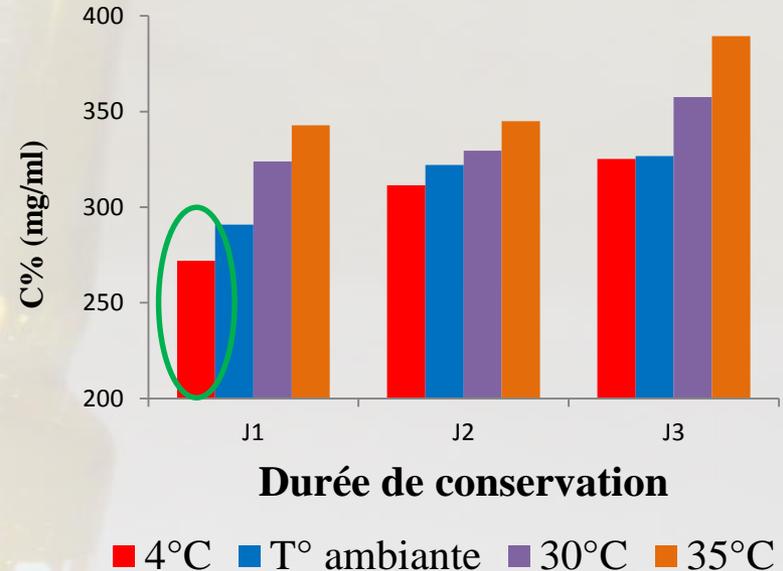
→ I = ] 248,47 - 277,21 [ (à  $\alpha = 0,05$ )

01/03/2013

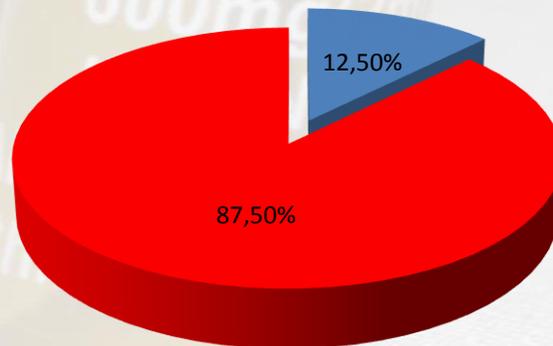
# Contrôle chimique



**Ampoule couverte de coton**



**Ampoule non couverte**



■ Dosage normal (%) ■ Surdosés (%)

01/03/2013

## Contrôle chimique

J	Concentration (mg/ml)							
	Couvert				Libre			
	4°C	~15°C	30°C	35°C	4°C	~15°C	30°C	35°C
1 <sup>er</sup>	245,64	272,04	320,91	340,81	272,05	290,96	323,82	342,87
2 <sup>e</sup>	293,27	285,31	324,91	342,82	311,45	322,03	329,55	344,97
3 <sup>e</sup>	316,05	307,39	326,25	375,50	325,18	326,76	357,64	389,46

# Contrôle bactériologique

## 1- Echantillons de référence

→ Aucune croissance bactérienne

01/03/2013

QUININE DI-  
600mg/2ml  
LOT NO.:  
AB.:12/2011 E  
China MEHE

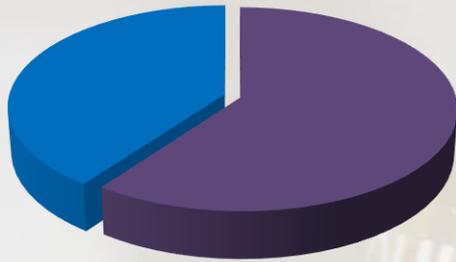
# Contrôle bactériologique

## 2- Echantillons prélevés de l'ampoule conservée à +4°C (E4CC et E4NC)

Examen macroscopique	Observation microscopique		Réensemencement
	x 100	x 40	
Colonie grise, hémolytique, lisse	<b>Cocci GRAM +</b> très petite taille, moins nombreuse (Diplocoque, Monocoque)	Cocci immobiles	–

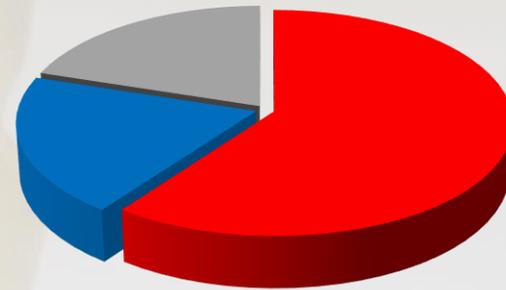
# Contrôle bactériologique

## 2- Echantillons prélevés de l'ampoule conservée à $\theta$ ambiante (E15CC et E15NC)



■ Monocoques    ■ Diplocoques

**Echantillons des J<sub>1</sub> et J<sub>2</sub>**



■ Tetrades    ■ Diplocoques    ■ Bacilles G-

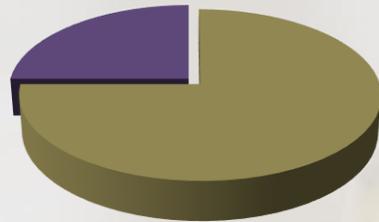
**Echantillon du J<sub>3</sub>**

01/03/2013

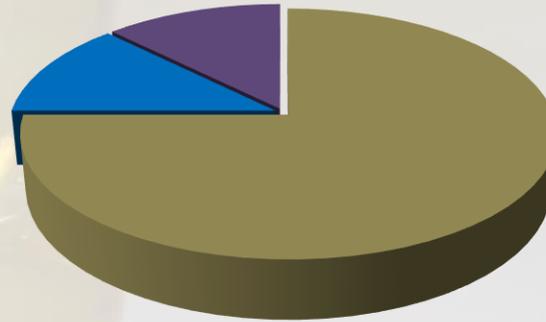
➔ Réensemencement

**E<sub>1</sub>**      **Aucun développement**

**E<sub>2</sub>**



**CC**



**NC**

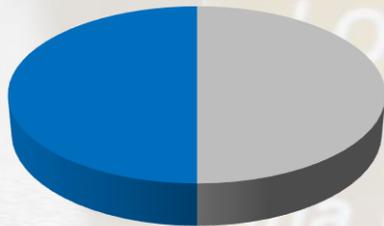
■ Cocci en grappe   ■ Monocoque

■ Cocci en grappe   ■ Diplocoque   ■ Monocoque

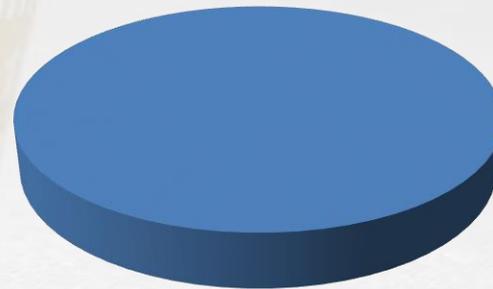
Colonie blanchâtre rugueuse

Colonie blanche lisse bombée

**E<sub>3</sub>**



**CC**



**NC**

■ Bacilles G -   ■ Cocci G +

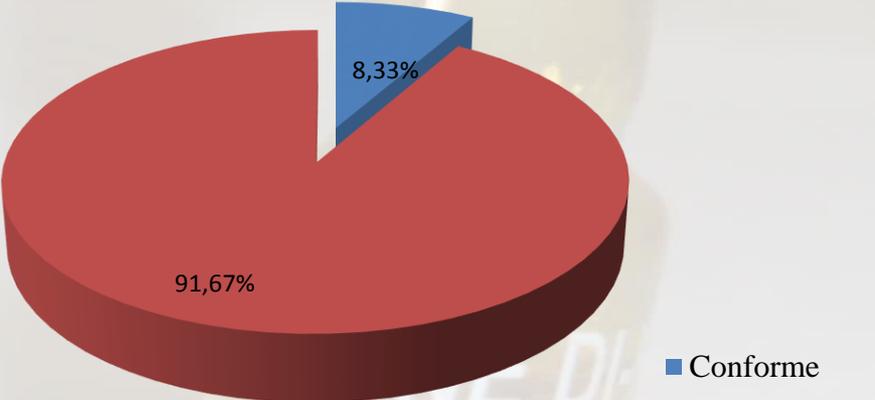
Cocci G + en chaînette

Colonie grise rugueuse

Colonie jaune rugueuse

01/03/2013

En somme,



01/03/2013

600mg/2ml  
LOT NO.:  
AB.:12/2011 E  
China MEHE

# CONCLUSION

➤ Solution de quinine dihydrochlorhydrate sur le marché:

- ✓ Chimie: non homogène
- ✓ Bactériologique: conservée

➤ Conservation  $\geq 24$  h → Croissances bactériennes



Réensemencement

✓  $+4^{\circ}\text{C}$  → Aucune croissance (acceptable)

✓ Ambiante :

☹ 2<sup>e</sup> jour → Staphylocoques

☹ 3<sup>e</sup> jour → Bacilles de Gram- >> Cocci

➤ Qualité chimique

☹ Conservation à  $+4^{\circ}\text{C}$  ou à  $\theta$  ambiante et recouverte  $\leq 24$  h : acceptable

☹ Conservation  $> 24$  h ou à  $\geq +30^{\circ}\text{C}$  → ↑ évaporation → ↑ Dosage

# SUGGESTION ET PERSPECTIVES

Quinine injectable → paludisme grave (Madagascar)

Enfants → Fractionner la dose (ampoule)

↓ Conservation

Réutilisation (raisons économiques) → **DANGER !!!**

## Recommandations

- Utiliser le contenu entier de l'ampoule de quinine en une journée
- Reproduire des formes pédiatriques de solution de quinine

**Perspectives :** → Identification des germes isolés

# REMERCIEMENTS

♥ *IMRA*

♥ *L M P ( ESSA)*

♥ *Département PHARMACIE (Fac de Médecine)*

♥ *BIOMAD III*

♥ *AUDIENCE*

01/03/2013

