

LISTE DES ABREVIATIONS

°C	: Degré Celcius
%	: Pourcentage
µg	: microgramme
µl	: microlitre
µm	: micromètre
AAS	: Acide Acétylsalicylique
AAES	: Acides Aminés Excitateurs
ADEERM	: Amicale Des Elèves et Etudiants Ressortissants de Meouane
AESPID	: Amicale des Etudiants et Sympatisants Pirois à Dakar
AINS	: Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AMPA	: Acide α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4- Isooxazolepropionique
A_s	: Absorbance du Standard
A_U	: Absorbance de l'échantillon à analyser
BPF	: Bonnes Pratiques de Fabrication
CCM	: Chromatographie sur Couche Mince
CLHP	: Chromatographie Liquide Haute Performance
CGRP	: Peptide lié au gène de la calcitonine
COX	: Cyclo-oxygénase
CV	: Coefficient de variation
ET	: ecartype
G	: Gramme
IASP	: International Association for the Study of Pain
KG	: Kilogramme
L	: Litre
LNCM	: Laboratoire National de Contrôle des Médicaments
mg	: milligramme

min	: minute
ml	: millilitre
MO	: marché officiel
nm	: nanomètre
NMDA	: N-Méthyl-D Aspartate
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PM	: Phase Mobile
ppm	: partie par million
R	: Référence
ReMed	: Réseau Médicament et Développement
rpm	: rotation par minute
RS	: Reference Standard
SCR	: Substance Chimique de Référence
TS	: Test Solution
USAID	: United States Agency for International Development
USP	: United States Pharmacopeia
UV	: Ultra- Violet
VFA	: Verband Forschender Arzneimittelhersteller
VS	: Volumetric Solution

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma des voies de la douleur	7
Figure 2 : Echelle de prescription des antalgiques selon l’OMS	17
Figure 3 : Structure du Paracétamol	18
Figure 4 : Chaîne de CLHP VARIAN	36
Figure 5 : Balance Sartorius	37
Figure 6 : Agitateur à Ultrason Branson	37
Figure 7 : Agitateur magnétique STUART hot plate stirrer SB 162-3	38
Figure 8 : Délitomètre PHARMATEST PTZ	38
Figure 9 : Dissolu-test PHARMATEST PTW	39
Figure 10: Spectrophotomètre UV-visible JASCO V-570	39
Figure 11 : Répartition des échantillons par forme pharmaceutique	54
Figure 12 : Chromatogramme Standard Paracétamol	57
Figure 13 : Exemple d’un Chromatogramme d’échantillon	57

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : substance de référence.....	41
Tableau II : Réactifs utilisés	41
Tableau III : Spécifications des écrats limites de l'uniformité de masse des formes solides	44
Tableau IV : Prélèvement d'échantillons	53
Tableau V : Résultats inspection physique et visuelle.....	55
Tableau VI : Résultats test delitement.....	56
Tableau VII : Résultats dosage échantillon.....	58
Tableau VIII : Résultats du test de dissolution	59

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	4
I. GENERALITES SUR LA DOULEUR	6
I.1. Definition de la douleur.....	6
I.2. Physiologie de la douleur	7
I.2.1. Génèse de l’influx nerveux [19].....	8
I.2.1.1. Activation des nocicepteurs	8
I.2.1.2. Médiateurs de la douleur au niveau périphérique	8
I.2.2. Transmission de l’influx nerveux.....	9
I.2.2.1. Projections des fibres périphériques dans la moelle épinière	9
I.2.2.2. Neurones de relais	9
I.2.2.3. Processus neurochimiques	10
I.2.3. Projection et perception de l’influx nerveux.....	10
I.2.4. Contrôle de la douleur	11
I.3. Classification des differents types de douleurs	11
I.2.5. Douleur aiguë et douleur chronique.....	12
I.2.5.1. Douleur aigüe	12
I.2.5.2. Douleur chronique.....	12
I.2.6. Douleur physiologique et douleur pathologique.....	13
I.2.6.1. Douleur physiologique	13
I.2.6.2. Douleur pathologique.....	13
I.2.7. Douleur par excès de nociception, douleur neurogene et douleur sine materia.....	14
I.2.7.1. Douleur par excès de nociception	14
I.2.7.2. Douleur neurogène	14
I.2.7.3. Douleur sine matéria	14

II.	LES MEDICAMENTS ANTALGIQUES	15
II.1.	Rappels sur les antalgiques	15
II.2.	Classification des antalgiques selon l'OMS.....	15
II.2.1.	Antalgiques de niveau 1	18
II.2.1.1.	Le paracétamol	18
II.2.1.2.	L'aspirine et les AINS.....	21
II.2.1.3.	Autres analgésiques périphériques.....	24
II.2.2.	Antalgiques de niveau 2	24
II.2.3.	Antalgiques de niveau 3	24
II.2.4.	Medicaments adjuvants ou co- analgesiques	25
III.	METHODES D'ANALYSE DU PARACETAMOL	26
III.1.	Assurance de la qualite des produits pharmaceutiques	26
III.2.	Méthodes d'analyse décrites dans les pharmacopées	27
III.2.1.	Pharmacopée européenne.....	27
❖	Identification	27
❖	Essai.....	28
❖	Dosage	30
III.2.2.	Pharmacopée Américaine.....	31
❖	Identification	31
❖	Essai.....	31
❖	Dosage	33
	DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL	34
I.	OBJECTIFS.....	35
I.1.	Objectif général	35
I.2.	Objectifs spécifiques	35
II.	CADRE DE L'ETUDE	35
III.	MATERIEL ET METHODES	36
III.1.	Matériel	36
III.1.1.	Appareillage	36

III.1.2.	Petit matériel et verrerie	40
III.1.3.	Substance de référence	40
III.1.4.	Réactifs	41
III.1.5.	Matériel de collecte	41
III.1.6.	Matériel d'exploitation	41
III.2.	Méthodes	42
III.2.1.	Echantillonnage	42
III.2.2.	Analyses	42
III.2.2.1.	Inspection physique et visuelle	43
III.2.2.2.	Poids moyen et uniformité de masse	44
III.2.2.3.	Test de délitements	45
III.2.2.4.	Identification et dosage par HPLC	46
III.2.2.5.	Test de dissolution	50
III.2.2.6.	Règles d'interprétation des résultats	52
IV.	RESULTATS	53
IV.1.	Echantillonnage	53
IV.2.	Inspection physique et visuelle	55
IV.3.	Résultats du test de delitements	56
IV.4.	Identification et dosage par chromatographie liquide haute performance (CLHP)	57
IV.4.1.	Identification	57
IV.4.2.	Dosage	58
IV.5.	Résultats du test de dissolution	59
V.	DISCUSSION	60
	CONCLUSION	63
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	67
	ANNEXES	

INTRODUCTION

Premier motif de consultation chez le médecin et de conseil pour le pharmacien, la douleur est une sensation désagréable le plus souvent difficile à supporter [25].

C'est un symptôme important, surtout par son caractère rapidement insupportable pour lequel le malade se plaindra et cherchera à être soulagé.

A cet effet, il est mis à la disposition du praticien, différentes classes d'antalgiques. Parmi elles, les antalgiques de palier 1 que sont le paracétamol et l'acide acétylsalicylique [6].

Le paracétamol fait partie, sans doute, des molécules les plus utilisées aussi bien en automédication qu'en prescription en cas de douleur d'intensité légère ou modérée [2].

Cette molécule figure sur la liste des médicaments essentiels définis comme étant « des médicaments qui satisfaits aux besoins de la majorité de la population en matière de soins de santé et qui doivent donc être disponibles à tout moment, en quantité suffisante et sous la forme pharmaceutique appropriée » [1].

Dans le contexte actuel où planent le spectre de la contrefaçon et de non qualité des médicaments essentiels multi sources, il est indispensable de s'assurer que cette molécule remplit les critères de qualité exigés pour une prise en charge complète du malade.

C'est dans ce contexte que nous nous sommes fixés comme objectif de faire un audit de la qualité du paracétamol vendu au Sénégal, au moyen de tests officiels.

Notre travail s'articulera autour de deux grandes parties :

- **une première partie traitera des généralités sur la douleur, les médicaments antalgiques et les méthodes d'analyse du paracétamol décrites dans les pharmacopées.**
- **une deuxième partie qui constitue la partie expérimentale sera consacrée à l'évaluation de la qualité de ladite molécule.**

PREMIERE PARTIE :

GENERALITES

I. GENERALITES SUR LA DOULEUR

I.1. Definition de la douleur

La douleur est définie selon l'international Association for the Study of Pain (IASP) comme une « sensation désagréable et une expérience émotionnelle en relation avec un dommage tissulaire présent ou potentiel ou décrit en ces termes » [5].

La douleur, expérience subjective, est avant tout un évènement neuropsychologique pluridimensionnel à plusieurs composantes [11] :

- La composante sensori-discriminative assure la détection du stimulus et l'analyse de ses caractères qualitatifs et temporo-spatiaux (intensité localisation durée)
- La composante affective exprime la connotation désagréable pénible rattachée à la perception douloureuse ;
- La composante cognitive réfère à un ensemble de processus susceptibles de modifier les autres dimensions : phénomènes d'attention distraction suggestibilité anticipation référence à des expériences passées vécues ou observées ;
- La composante comportementale enfin correspond à l'ensemble des manifestations observables : physiologie :(paramètres somato-végétatifs) verbales (plaintes, Gémissements...) ou motrices (immobilité, agitation)

I.2. Physiologie de la douleur

La transmission douloureuse est un phénomène complexe impliquant des mécanismes électrophysiologiques et neurochimiques où trois étapes vont se succéder [10] :

- L'élaboration de l'influx au niveau du nocicepteur et sa transmission dans la fibre nerveuse périphérique ;
- Le relais et la modulation au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (transmission de l'influx blocage ou amplification convergence des différents influx)
- L'intégration au niveau du cerveau qui le transforme en message conscient (sensation douloureuse avec les différentes composantes énoncées précédemment);

La figure 1 nous schématise les voies de la douleur.

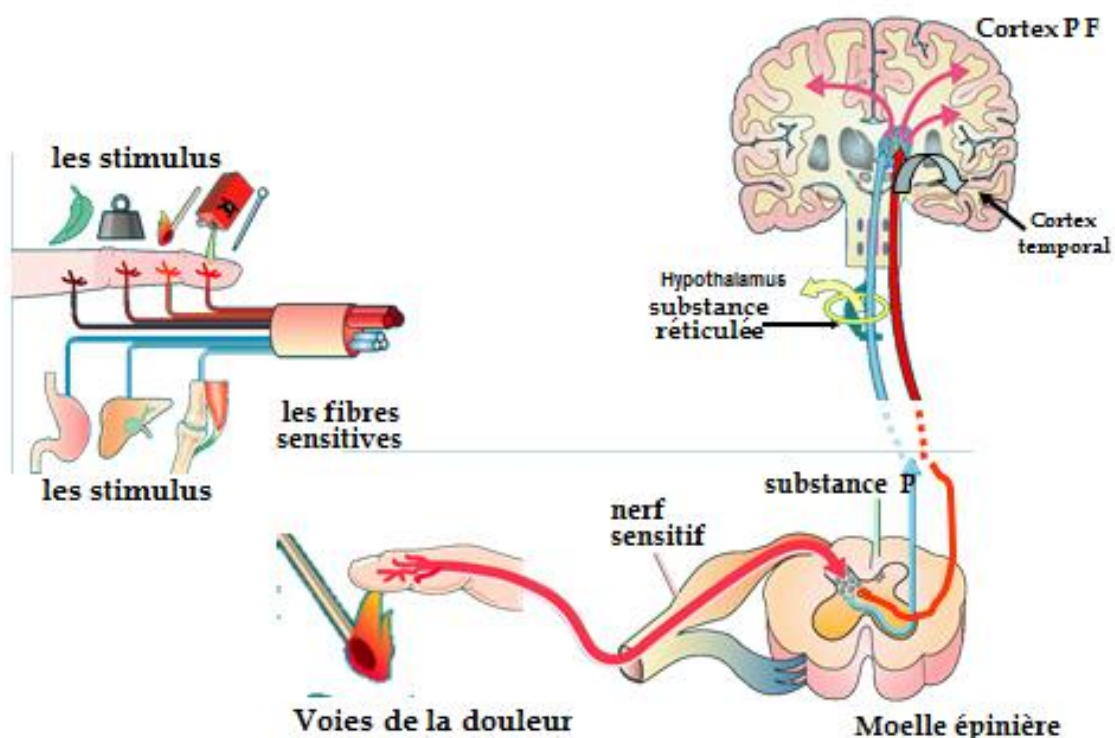


Figure 1 : Schéma des voies de la douleur

I.2.1. Génèse de l'influx nerveux [19]

I.2.1.1. Activation des nocicepteurs

Selon le stimulus initiateur de l'influx ; deux types de nocicepteurs vont être actives

❖ Les mécanonocicepteurs

Les mécanonocicepteurs sont surtout liés aux fibres A. Au niveau de la peau ; ils sont organisés en 2 réseaux : superficiel (épiderme) et profond (derme). Leurs champs récepteurs sont larges et séparés par des zones où les stimulations sont inefficaces. Ils répondent à des stimuli intenses de nature mécanique (piqueure ; coupure ; pincement) et sont à l'origine d'une sensation brève et précise. Au niveau des viscères, les mécanonocicepteurs sont sensibles à la distension des parois des organes creux .

❖ Les nocicepteurs polymodaux

Ils sont surtout liés aux fibres C et sont principalement situés au niveau musculaire, tendineux et articulaire. Ces nocicepteurs répondent à des stimuli mécaniques, thermiques et chimiques (agents toxiques externes et substances chimiques issues de tissus lésés ou substances dites algogènes) et sont à l'origine d'une sensation durable et moins précise en terme de localisation.

I.2.1.2. Médiateurs de la douleur au niveau périphérique

Parallèlement à l'action directe sur les nocicepteurs, il existe une action indirecte de la stimulation nociceptive par l'intermédiaire de substances algogènes endogènes libérées en cascade suite à la lésion tissulaire (soupe inflammatoire) .

Les destructions tissulaires entraînent en effet :

- la libération de K^+ et H^+ , de sérotonines (libérées par les plaquettes) d'histamine (libérée par les mastocytes) et de bradykinine qui agissent en synergie et convoquent un ensemble de réactions. Ces substances entraînent une hyperalgésie primaires : activation directe des nocicepteurs chémo-sensibles en modifiant la perméabilité aux ions des canaux membranaires, sensibilisation des nocicepteurs (abaissement des seuils d'activation) et modification des réponses : latence diminuée, réponse exagérée aux stimuli non nociceptifs mécaniques et thermiques.
- une libération d'acide arachidonique, secondairement, transformé par les cyclo-oxygénases en puissants médiateurs de l'inflammation que sont les prostaglandines. Ces substances induisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire (extravasation) ainsi qu'une augmentation de la sensibilité des nocicepteurs aux substances algogènes. Cette cascade d'activation entraîne la persistance des douleurs et l'apparition d'une hyperalgésie secondaire.

I.2.2. Transmission de l'influx nerveux

I.2.2.1. Projections des fibres périphériques dans la moelle épinière

Les fibres A et C aboutissent dans la moelle épinière au niveau de différentes zones mais surtout dans les couches superficielles de la corne postérieure de la moelle (couches I,IV, V pour les fibres $A\delta$ et couches I,II pour les fibres C) .

I.2.2.2. Neurones de relais

Le relais médullaire se fait avec deux types de neurones :

- Les neurones nociceptifs spécifiques ne véhiculent que des stimuli douloureux. Ils sont plus localisés dans les couches superficielles I et II ;

- Les neurones nociceptifs non spécifiques, appelées aussi neurone convergent, peuvent véhiculer à la fois des stimuli douloureux et non douloureux et sont localisés dans les couches profondes V.

I.2.2.3. Processus neurochimiques

La mobilisation de l'influx dans les fibres afférentes primaires A et C fait intervenir le Ca^{2+} qui entre au niveau de la terminaison synaptique provoquant l'exocytose et la libération de médiateurs de la nociception comme les Acides Aminés Excitateurs (AAEs : glutamate, aspartate), des peptides comme la substance P ou le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP). Les acides aminés excitateurs activent le récepteur AMPA (acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique) qui transmet très rapidement l'influx nerveux dans la neurone de projection et est donc impliqué dans la transmission physiologique rapide de l'influx nociceptif. Il existe d'autres récepteurs aux AAEs ; les récepteurs NMDA (N méthyl D aspartate) qui ont une cinétique d'activation et d'inactivation plus lente que celle des récepteurs AMPA et sont difficiles à activer. Une stimulation douloureuse persistante permet leur activation qui participe ainsi au maintien de la douleur.

Notons enfin que l'activité excitatrice de cette synapse médullaire est régulée par la présence des récepteurs pré et post synaptiques et différentes nature : des récepteurs opioïdes (μ , κ et δ), noradrénergiques ($\alpha 1$ et $\alpha 2$) et muscariniques. Ces récepteurs, une fois activés, modulent la conduction de l'influx nerveux en bloquant entre autres la libération de la substance P ou en diminuant l'excitabilité post-synaptique.

I.2.3. Projection et perception de l'influx nerveux

Une fois la transmission spinale établie, l'influx monte au niveau du cortex par les voies ascendantes. La perception du message douloureux a lieu dans l'aire somesthésique S1.

Les voies ascendantes vont de la corne postérieure de la moelle épinière au cortex par différents types de faisceaux [6]:

- Le faisceau spino-thalamique qui se projette d'une part dans le thalamus latéral impliqué dans la composante sensori-discriminative de la douleur et d'autre part dans le thalamus médian responsable des dimensions affective et motivationnelle de la douleur ;
- Le faisceau spino-amygdalien qui est impliqué dans les phénomènes émotionnels et dans la mémorisation de la douleur.

I.2.4. Contrôle de la douleur

Au cours de sa transmission le message douloureux subit une régulation :

- dite segmentaire au niveau de la moelle épinière (ce contrôle s'effectue dès le premier relais synaptique) les fibres myélinisées Aa et AB intervenant dans le tact fin y participent ;
- Il existe également des contrôles venant de l'étage supra spinal on parle de contrôle supra segmentaire. Ils peuvent s'exercer au niveau de la moelle épinière par l'intermédiaire de voies bulbo spinales dites descendantes ou au niveau de structures supra spinales (thalamus)

I.3. Classification des différents types de douleurs

Etant donné la diversité des réponses possibles à un stimulus nociceptif, la classification des différents types de douleur est un acte difficile. La douleur a fait l'objet de nombreux essais de classification, chacun possédant un intérêt sans pour autant refléter la pluralité du phénomène douloureux. Les classifications selon la durée du phénomène douloureux, selon leur action physiologique et pathologique, et par la nature du mécanisme algogène mis en jeu seront successivement étudiées [4;16].

I.2.5. Douleur aiguë et douleur chronique

Cette classification se base sur le temps depuis lequel évolue la pathologie. La durée conventionnellement établie pour séparer les deux est située entre 3 et 6 mois. La distinction entre ces deux unités est primordiale, car les répercussions systémiques, et donc la gestion thérapeutique, diffèrent grandement.

I.2.5.1. Douleur aiguë

La douleur aiguë résulte généralement d'un traumatisme ou d'une inflammation des tissus mous, l'exemple le plus éloquent est la douleur post-chirurgicale. C'est une douleur d'apparition brutale, bien identifiable et qui va générer un état de stress physiologique inducteur de réactions comportementales réflexes et somato-végétatives protectrices. Elle diminue avec la guérison de la lésion, et rétrocede bien à l'utilisation d'antalgiques.

I.2.5.2. Douleur chronique

La douleur chronique va persister au-delà du temps attendu pour une pathologie donnée, et a été définie arbitrairement comme ayant une durée supérieure à trois mois.

Cette douleur peut se manifester spontanément ou être provoquée par un stimulus extérieur. Dans ce dernier cas la réponse au stimulus est exagérée en durée, en intensité ou les deux à la fois.

Quelle que soit sa manifestation, il n'y a généralement pas de modifications systémiques et la douleur chronique perd l'intérêt protecteur de la douleur aiguë. Le système nerveux devient lui-même la cible de la pathologie et contribue au mal-être de l'individu.

I.2.6. Douleur physiologique et douleur pathologique

Cette classification permet de souligner le caractère néfaste que peut avoir la douleur sur la récupération et la convalescence de l'individu.

I.2.6.1. Douleur physiologique

La douleur physiologique est une douleur aiguë, bien localisée, temporaire et qui joue un rôle vital dans les mécanismes normaux de défense de l'organisme en initiant des réflexes protecteurs comme le réflexe de retrait. Elle permet ainsi à l'individu de se soustraire à un stimulus douloureux. Elle n'est déclenchée que par des stimuli de haute intensité (supérieure au seuil douloureux nociceptif) et différentes natures (thermique, mécanique et chimiques) en fonction des récepteurs mis en jeu.

I.2.6.2. Douleur pathologique

Contrairement à la douleur physiologique, la douleur pathologique va survenir lors des stimuli intenses et prolongés induits par des dommages tissulaires. Elle reflète alors un dysfonctionnement du système somato-sensoriel caractérisés par l'abaissement des seuils d'excitabilité des neurones impliqués dans la nociception. La douleur pathologique peut se présenter de différentes manières :

- Douleur spontanée ;
- Allodynie : sensation douloureuse perçue lors des stimulations quelconque (mécanique, tactile, thermique...), en dessous du seuil nociceptif ;
- Hyperalgésie : sensation douloureuse amplifiée vis-à-vis d'un stimulus nociceptif normal. L'hyperalgésie est dite primaire lorsqu'elle est située au site de la lésion et secondaire lorsqu'elle a lieu autour du site primaire de lésion tissulaire ou nerveuse.

I.2.7. Douleur par excès de nociception, douleur neurogène et douleur sine materia

I.2.7.1. Douleur par excès de nociception

Elle résulte d'une stimulation excessive des nocicepteurs somatiques ou viscéraux, ou de stimulation normale de nocicepteurs dont le seuil d'activation est abaissé, en l'absence de toute lésion nerveuse. Elle répond généralement bien aux traitements antalgiques, qu'ils aient une cible périphérique (traitement étiologique) ou centrale (traitement symptomatique) .

I.2.7.2. Douleur neurogène

Encore appelée douleur neurologique ou douleur neuropathique, la douleur neurogène est la conséquence d'une lésion du système nerveux central ou périphérique. Elle est une cause fréquente de douleur chronique, et est réputée rebelle aux traitements antalgiques. Les patients souffrants de douleur neurogène ressentent souvent une sensation de brûlure (composante continue), ou de décharge électrique (composante fulgurante, paroxystique et intermittente), ainsi qu'une perte focale ou partielle de sensibilité, de l'allodynie et / ou de l'hyperalgésie.

I.2.7.3. Douleur sine materia

La douleur sine materia, encore appelée douleur idiopathique, est un symptôme qui ne s'explique par aucune anomalie organique. Elle n'est évoquée qu'après un bilan clinique et para clinique complet minutieux négatif. L'origine psychogène repose également sur une sémiologie psychopathologique positive.

II. LES MEDICAMENTS ANTALGIQUES

II.1. Rappels sur les antalgiques

Les antalgiques ou analgésiques sont des médicaments capables d'abolir ou de diminuer la perception de la sensation douloureuse sans toucher aux autres sensibilités. Ces analgésiques peuvent être classés de différentes manières :

❖ Selon leur lieu d'action

- Analgésiques centraux qui agissent aussi bien au niveau du système nerveux central que périphérique ;
- Analgésiques périphériques qui n'agissent qu'au niveau périphérique.

❖ Selon leur nature

- Analgésiques morphiniques qui ont une grande puissance d'action et sont toxicomanogènes ;
- Analgésiques non morphiniques qui ont une puissance d'action moindre et ne sont pas toxicomanogènes ;

❖ Selon leur mode d'utilisation

- Antalgiques du pallier I ;
- Antalgiques du pallier II ;
- Antalgiques du pallier III.

C'est cette dernière classification proposée par l'OMS que nous adopterons.

En effet, elle permet de faire un choix astucieux des molécules à utiliser en fonction de l'intensité de la douleur.

II.2. Classification des antalgiques selon l'oms

L'OMS a proposé de classer les antalgiques en trois paliers ou niveaux. Cette échelle permet une hiérarchie des analgésiques en fonction de leur niveau de

puissance et de leurs rapports avantages/inconvénients. Même si elle a été élaborée dans le cadre de la prise en charge cancéreuse, elle permet à tout praticien de se référer à une classification opérationnelle dès lors qu'il doit traiter une douleur sur le plan symptomatique. Cette échelle se définit comme suit :

- **Niveau 1** : analgésiques non morphiniques, appelés aussi analgésiques périphériques ou mineurs. Ils sont représentés par le paracétamol, l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- **Niveau 2** : agonistes morphiniques faibles. Le niveau 2 est constitué par des associations entre analgésiques de niveau 1 et analgésiques morphiniques faibles : dextropropoxyphène et codéine.
- **Niveau 3** : regroupent des agonistes morphiniques forts (morphine) et des agonistes-antagonistes (pentazocine et nalbuphine).

En terme de stratégies thérapeutiques, la potentialité de chacun de ces paliers de puissance progressive sera exploitée au maximum et le passage d'un palier à l'autre se fera en fonction de l'évolution de la douleur et du degré de soulagement du malade. Il faudra veiller en particulier, avant de changer de niveau, à ce que la posologie soit adaptée et que les co-analgésiques éventuellement nécessaires aient été prescrits [2, 3 ; 20]. La figure 2 nous donne l'échelle de prescription des antalgiques selon l'OMS.

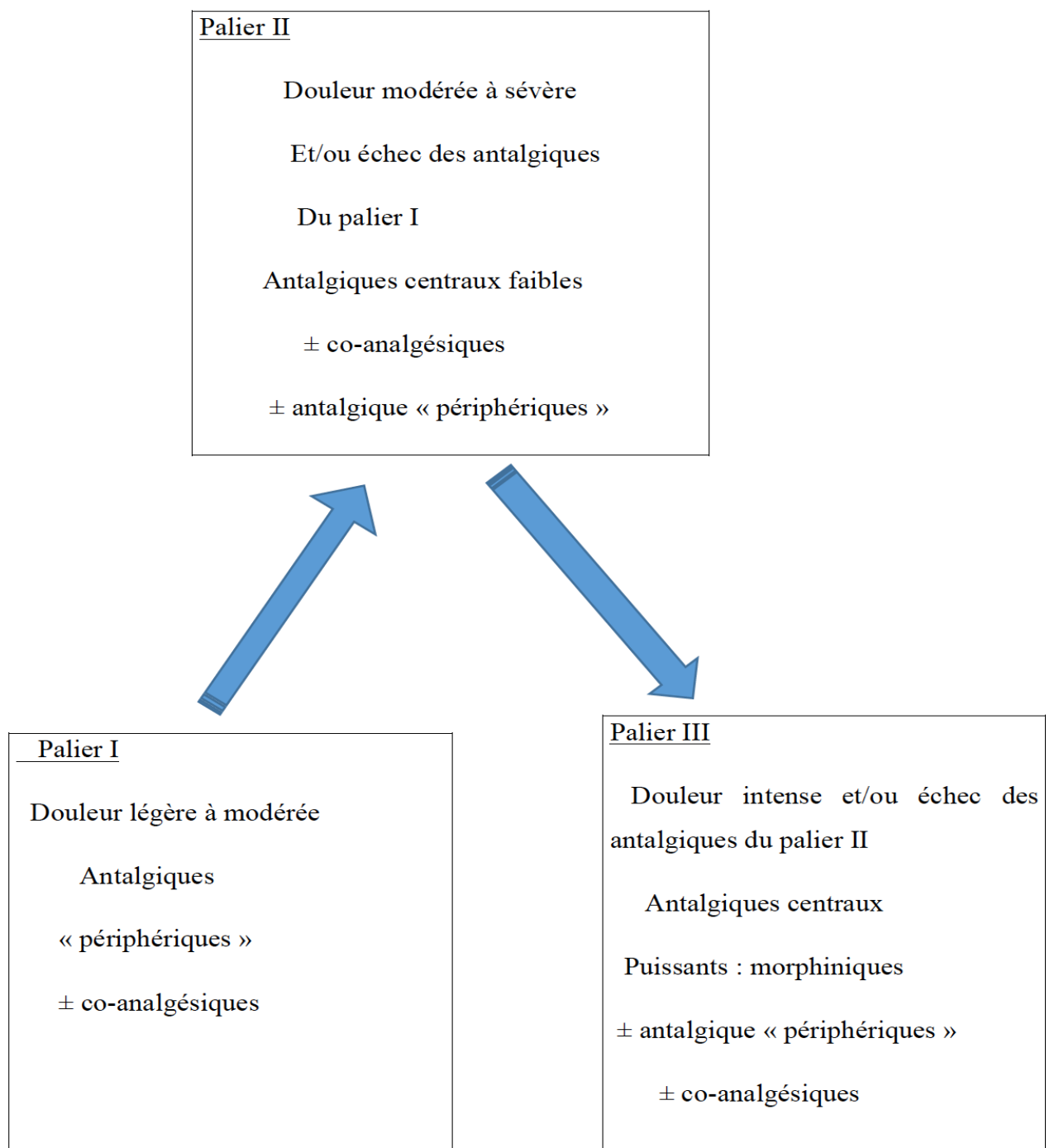


Figure 2 : Echelle de prescription des antalgiques selon l’OMS [24]

II.2.1. Antalgiques de niveau 1

Egalement appelés antalgiques périphériques, ils sont indiqués dans les douleurs légères à modérées. Leur action se fait principalement au niveau des nociceptifs périphériques. La compréhension de leur mécanisme d'action est indissociable de la physiologie des prostaglandines. Souvent banalisés dans l'esprit des malades, ils font l'objet d'une automédication parfois sauvage alors qu'il expose à de nombreux effets indésirables, prostaglandines dépendant ou non.

II.2.1.1. Le paracétamol

❖ Structure

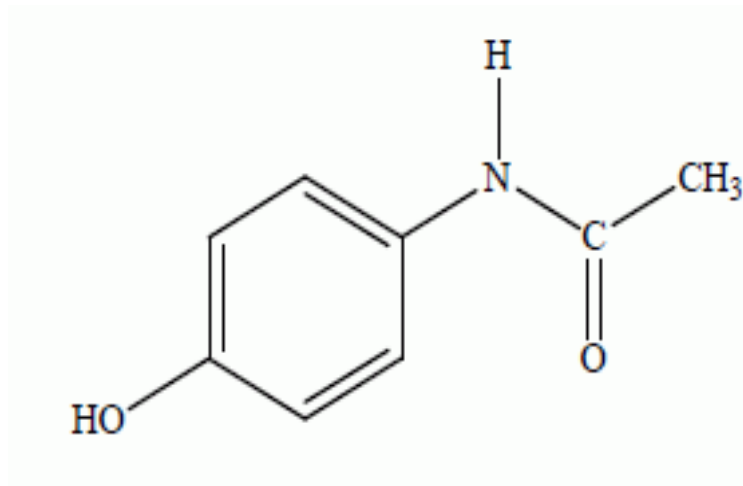


Figure 3 : Structure du Paracétamol

Le paracétamol est un des métabolites actifs de la phénacétine appartenant à la famille chimique des para-aminophénols.

❖ Propriétés et mécanisme d'action

Plus de cent ans après sa mise sur le marché, le mécanisme de l'action antalgique du paracétamol reste toujours mal connu.

C'est un faible inhibiteur de la cyclo-oxygénase (isoforme 1 et 2). L'existence d'une isoforme COX 3, considérée comme sensible au paracétamol, est discutée.

Par ailleurs, des travaux déjà anciens de Flower et Vane ont démontré que le paracétamol possède un effet inhibiteur modeste des cyclo-oxygénases périphériques alors que les enzymes centrales seraient plus fortement inhibées.

D'autres travaux évoquent un mécanisme d'action central impliquant le système sérotoninergique. En tout état de cause, le mécanisme d'action du paracétamol peut, d'ores et déjà, être considéré comme différent de celui de l'aspirine et des AINS.

A côté de cette action antalgique, le paracétamol possède une activité antipyrétique qui justifie sa prescription dans les syndromes fébriles. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau hypothalamique est l'hypothèse qui est généralement avancée pour expliquer cet effet.

❖ Pharmacocinétique

Les caractéristiques essentielles de la pharmacocinétique du paracétamol sont les suivants :

- Une bonne disponibilité par voie orale (70 à 90%)
- Une faible liaison aux protéines plasmatiques (10%), ce qui exclut les risques d'interactions liés à cette propriété ;
- Une excrétion rénale importante (90%) ;
- Un temps de demi-vie plasmatique d'environ 2-3 heures.

Mais l'élément important de cette pharmacocinétique est le métabolisme hépatique avec la formation d'un métabolite toxique. C'est le N-acetyl-para-benzoquinone-imine qui, aux doses usuelles, est rapidement neutralisée mais en cas de surdosage, s'accumule entraînant une nécrose hépatique aiguë potentiellement mortelle.

❖ Effets indésirables

Le paracétamol est globalement caractérisé par une bonne tolérance. Ses effets indésirables sont très rares aux doses thérapeutiques. Ceci justifie son utilisation très large. Les effets indésirables les plus fréquents du paracétamol sont des manifestations cutanées de type « allergique », rash avec érythème, urticaire et/ ou prurit. D'autres effets indésirables apparaissent de façon exceptionnelle aux doses thérapeutiques : bronchospasme, accidents hématologique (anémie hémolytique, thrombopénie) voire réaction sévère.

La bonne tolérance du paracétamol en fait l'antalgique de choix chez le jeune enfant et chez la femme enceinte et lors de dysménorrhées.

Rappelons enfin que si la toxicité hépatique ne s'observe qu' en cas de surdosage, ce risque potentiel impose des précautions a posologie usuelle chez les patients atteints d'insuffisances hépatocellulaire, chez les sujets dénutris, lors d'abus d'alcool et face à certains associations médicamenteuses.

❖ Indications, contre-indications et précautions d'emploi

Le paracétamol est un antalgique à utiliser dans les douleurs d'intensité faible à modérée.

Il est contre-indiqué en cas d'antécédente hypersensibilité au paracétamol et d'insuffisance hépatocellulaire.

❖ Posologie

La posologie quotidiennement maximale du paracétamol se définit comme suit :

- **Adulte** : 4g/24h ;
- **Enfant** : 60mg/kg/24h [9].

II.2.1.2. L'aspirine et les AINS

❖ L'aspirine

L'aspirine ou acide acétylsalicylique est le plus ancien des AINS, découvert empiriquement à partir de l'écorce de saule.

❖ Les autres AINS employés comme analgésiques

Il s'agit essentiellement des dérivés anthraniliques tels que l'acide méfénamique et des dérivés propioniques comme l'ibuprofène, le fénoprophène. L'emploi d'un AINS comme antalgique, fréquent dans les automédications, impose de bien peser le rapport bénéfice/ risque en raison d'une pharmacovigilance riche.

➤ Propriétés et mécanisme d'action

Les AINS possèdent quatre propriétés pharmacologiques dont l'expression dépend des doses utilisées et des produits.

- Anti-inflammatoire ;
- Antalgique ;
- Antipyrétique ;
- Antiagrégant plaquettaire (plus marquée avec l'aspirine).

Ces quatre propriétés sont traditionnellement rattachées à un mécanisme commun : l'inhibition des cyclo-oxygénases, ce qui aboutit à une diminution de la synthèse des prostaglandines.

➤ Pharmacocinétique

La pharmacocinétique des AINS peut avoir des spécificités individuelles.

Cependant un certain nombre d'éléments généraux peuvent être retenus :

- une absorption digestive tout à fait compatible avec une administration
- un métabolisme hépatique

- une liaison protéique importante d'où le risque d'interactions médicamenteuses ;
- une excrétion rénale.

➤ Effets indésirables

Certains effets indésirables sont en rapport avec l'inhibition de la synthèse des prostaglandines qui interviennent dans de nombreuses fonctions physiologiques : troubles gastro-intestinaux (avec irritation de la muqueuse voire perforation, ulcère, saignement), syndromes hémorragiques (en rapport avec le pouvoir antiagrégant plaquettaire), complications obstétricales et néonatales (avec ralentissement du travail, risque hémorragique chez la mère et le nouveau-né, risque de fermeture prématurée du canal artériel), accidents rénaux (à type d'insuffisance rénale fonctionnelle) favorisés en cas d'hypovolémie (déshydratation, âge avancée, insuffisance rénale préexistante, fièvre, diurétiques...) ou d'association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Les effets rénaux peuvent se manifester par une rétention sodée, une hypertension, qui peuvent conduire chez l'insuffisance cardiaque à une décompensation.

D'autres effets indésirables peuvent survenir avec tel ou tel AINS, sans relation avec leur influence sur la synthèse des prostaglandines : accidents cutanés (urticaire, prurit, éruption maculo-papuleuse etc., voire syndrome de Lyell), manifestations d'hypersensibilité (accidents anaphylactiques), troubles neurosensoriels (bourdonnements d'oreilles, céphalées, vertiges) ; troubles hématologiques de type cytotoxique (agranulocytose) ; troubles hépatiques (hépatite cytolytique ou cholestatique), néphrites interstitielles, etc.

➤ **Indications, contre-indications et précautions d'emploi**

Les AINS sont indiqués dans les douleurs d'intensité modérée avec ou sans composante inflammatoire.

Les contre-indications de ces produits sont étroitement liées à leurs propriétés pharmacologiques et à leurs effets indésirables : ulcère gastroduodéal évolutif, maladies hémorragiques à partir du sixième mois de grossesse, antécédents d'hypersensibilité, associations médicamenteuses.

Les propriétés des AINS justifient de ne pas les associer ou de prendre des précautions avec :

- Les anticoagulants et anti vitamines K (effet synergique sur l'hémostase, déplacement par l'aspirine des anti vitamines K de leur site de liaison aux protéines plasmatiques, irritation par les AINS de la muqueuse gastrique) ;
- Le lithium (diminution de la filtration glomérulaire et de l'élimination de lithium, risque toxique) ;
- Les sulfamides hypoglycémiant (déplacement de leur site de liaison plasmatique et majoration de l'effet hypoglycémiant, risque d'hypoglycémie).

Il convient de respecter des précautions d'emploi chez les personnes âgées, lors d'insuffisance rénale ou cardiaque et chez l'asthmatique.

➤ **Posologie**

Les doses quotidiennes maximales de l'aspirine sont les suivantes :

- Adulte : 3g/24h ;
- Enfant : 50mg/kg/24h [23].

II.2.1.3. Autres analgésiques périphériques

La phénacétine et la noramidopyrine ne sont plus utilisées en raison respectivement du risque de néphropathie interstitielle chronique et du risque d'agranulocytose immuno-allergique.

La floctafénine est la seule molécule du groupe des fénines qui reste sur le marché aujourd'hui. Les autres, en particulier la glafénine en ont été retirés en raison d'insuffisance rénale et de choc anaphylactique.

II.2.2. Antalgiques de niveau 2

Le passage à ce niveau est légitimé en cas de douleurs modérées à intenses ou dès lors que les douleurs résistent à 2 ou 3 grammes de paracétamol ou d'aspirine. Les antalgiques de niveau 2 sont essentiellement représentés par des associations d'antalgiques de niveau 1 avec des dérivés opioïdes mineurs comme la codéine et la dextropropoxyphène. L'association permet ainsi de potentialiser l'effet analgésique de chacun des constituants. Le paracétamol est l'antalgique périphérique de choix pour ces associations. Ces dérivés opioïdes sont qualifiés de mineurs en raison d'une faible affinité pour les récepteurs morphiniques. L'effet antalgique est donc moindre que celui de la morphine et les effets indésirables sont moins importants.

II.2.3. Antalgiques de niveau 3

Ce sont les antalgiques les plus puissants. Ils sont utilisés dans les douleurs sévères et dans les douleurs d'origine cancéreuse. Il faut savoir manier ces produits (liste des stupéfiants, carnet à souche...) et surtout, les utiliser au bon moment.

Ils sont de trois types :

- Les agonistes purs (complets ou partiels) ;
- Les agonistes mixtes ou agonistes-antagonistes ;
- Et les antagonistes purs.

II.2.4. Médicaments adjuvants ou co- analgesiques

On ne doit pas négliger leur utilisation sous couvert de la prescription d'un des antalgiques de la classification de l'OMS. Souvent utiles, ils sont parfois essentiels dans la prise en charge thérapeutique de la douleur.

Les antidépresseurs sont les produits de référence, utilisés en première intention dans le traitement des douleurs neurogènes.

On peut citer aussi les myorelaxants, les anxiolytiques, les antiépileptiques, les corticoïdes, les antispasmodiques...

III. METHODES D'ANALYSE DU PARACETAMOL

Le paracétamol comme tous les médicaments, est un produit destiné à protéger la santé des individus. De ce fait, il doit être de bonne qualité afin d'assurer la prise en charge correcte des patients. Cette notion de qualité du produit pharmaceutique qu'est le médicament est définie, selon l'association des fabricants de produits pharmaceutiques américains, comme étant « la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement, à l'activité et à l'acceptabilité du produit » [7].

Des normes et des directives ont été édictées pour atteindre cet objectif, notamment la mise en place d'un système d'assurance qualité.

III.1. Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques

L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité. Dans le domaine pharmaceutique, elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. Il s'agit donc d'un système collectif pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament depuis sa conception jusqu'à son utilisation pour le patient [13].

L'assurance de la qualité comprend : les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM), le contrôle technique et la pharmacovigilance.

Le contrôle technique des médicaments, est généralement assuré de manière ponctuelle par les Laboratoires Nationaux de Contrôle des Médicaments (LNCM). Pour ce faire, ces laboratoires se basent sur des méthodes normalisées décrites dans différentes pharmacopées.

Les pharmacopées sont des documents écrits et fiables fournissant des descriptions détaillées des caractéristiques des médicaments et des techniques analytiques [18; 21].

III.2. Méthodes d'analyse décrites dans les pharmacopées

III.2.1. Pharmacopée européenne

❖ Identification

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D, E.

- A.** Le point de fusion du paracétamol est de 168°C à 172°C.
- B.** Dissoudre 0,1g de paracétamol dans du méthanol R et compléter à 100,0ml avec le même solvant. Prélever 1,0ml de solution, ajouter 0,5ml d'une solution d'acide chlorhydrique R à 10,3g/l et compléter à 100,0ml avec du méthanol R. Protéger la solution d'une lumière vive et mesurer immédiatement l'absorbance au maximum à 249nm. L'absorbance spécifique à ce maximum est de 860 à 980.
- C.** Spectrophotométrie d'absorbance dans l'infrarouge.
Préparation : pastilles (examiner les substances sous forme de pastilles).
Comparaison : paracétamol SCR.
- D.** Chauffer à l'ébullition 0,1g de paracétamol avec 1ml d'acide chlorhydrique R et refroidir dans un bain de glace. Il ne se forme aucun précipité. Ajouter 0,05ml d'une solution de dichromate de potassium R à 4,9g/l. Il se développe une coloration violette qui ne vire pas au rouge.
- E.** Le paracétamol donne la réaction de l'acétyl. Effectuez le chauffage sur une flamme nue.

❖ Essai

❖ Substances apparentées : Chromatographie liquide.

Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.

- Solution à examiner : Dissoudre 0,200g de paracétamol dans 2,5ml de méthanol R contenant 4,6g /l d'une solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium R à 400mg/l et complétez à 10,0 ml avec un mélange à volumes égaux solution de phosphate disodique R à 17,9g/l et d'une solution de phosphate monosodique R à 7,8 g/l.
- Solution témoin (a) : Prélever 1,0ml de solution à examiner et compléter à 50,0ml avec la phase mobile. Prélever 5,0ml de cette solution et compléter à 100,0ml avec la phase mobile.
- Solution témoin (b) : Prélever 1,0 ml de solution témoin (a) et compléter à 10,0 ml avec la phase mobile.
- Solution témoin (c) : dissoudre 5,0 mg de 4-aminophénol dans 5 mg de paracétamol SCR et 5,0 mg de chloroacétanilide dans du méthanol R et compléter à 20,0 ml avec le même solvant. Prélever 1,0 ml de solution et compléter à 250,0 ml avec la phase mobile.
- Solution témoin (d) : Dissoudre 20,0 mg de 4-nitrophénol dans du méthanol R et compléter à 50, 0 ml avec le même solvant. Prélever 1, 0 ml de solution et compléter à 20, 0 ml avec la phase mobile.

Colonne :

- Dimensions : $l = 0,25\text{m}$, $\varnothing = 4,6\text{mm}$,
- Phase stationnaire : gel de silice octylsilylé pour chromatographie R (5 μm),
- Température : 35°C

Phase mobile : mélanger 375 volumes d'une solution de phosphate disodique R à 7,8g/l et 250 volumes de méthanol R contenant 4,6g/l d'une solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium R à 400g/l.

- **Débit** : 1,5ml/min.
- **Détection** : spectrophotométrie à 245nm.
- Injection 20 µl.
- **Enregistrement** : 12 fois le temps de rétention du paracétamol.
- **Rétention relative par rapport au paracétamol (temps de rétention = environ 4 min)** : impureté K = environ 0,8 ;
- Impureté F = environ 3 ; impureté J = environ 7.

Conformité du système : solution témoin (c) :

- Résolution : au maximum 4,0 entre les pics dus à l'impureté K et au paracétamol,
- Rapport signal/bruit : au minimum 50 pour le pic du a l'impureté J.

Limite :

- Impureté J : au maximum 0,2 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (10ppm),
- Impureté K : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (50ppm),
- Impureté F : au maximum la moitié de la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,05 pour cent),
- Toute autre impureté : au maximum la moitié de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent),
- Total des autres impuretés : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1),

- Limite d'exclusion pour le calcul du total des autres impuretés : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,01 pour cent),
- Métaux lourds : au maximum 20ppm.

Dissoudre 1,0g de paracétamol dans un mélange de 15 volumes d'eau R et de 85 volumes d'acétone R, puis compléter à 20 ml avec le même mélange de solvants. 12ml de la solution à l'essai limite B. Préparez le témoin avec une solution à 1ppm de plomb (Pb) obtenu par dilution de la solution à 100ppm de plomb (Pb) R avec un mélange de 15 volumes d'eau et de 85 volumes d'acétone R.

- **Perte à la dessiccation** : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105°C sur 1,000g de paracétamol.
- **Cendres sulfuriques** : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0g de paracétamol.

❖ Dosage

Dissoudre 0,300g de paracétamol dans un mélange de 10ml d'eau R et de 30ml d'acide sulfurique dilué R. Chauffer à reflux pendant une heure et, après refroidissement, compléter à 100,0 ml avec de l'eau R. A 20,0 ml de solution, ajouter 40 ml d'eau R, 40g de glace, 15 ml d'acide chlorhydrique dilué R et 0,1 ml de ferroïne R. Titrer par le sulfate de cérium 0,1 M jusqu'à l'apparition d'une coloration jaune-vert. Effectuer un titrage à blanc.

1 ml de sulfate d'ammonium et de cérium 0,1 M correspond à 7,56 mg de $C_8H_9NO_2$.

III.2.2. Pharmacopée Américaine

❖ Identification

A. Absorption dans l'infrarouge.

B. Absorption dans l'UV.

Solution : 5 µg/ml

Moyenne : acide chlorhydrique 0,1N dans du méthanol (1/100).

C. Il s'agit d'une identification par CCM. La solution à examiner dans du méthanol renferme environ 1mg/ml et on utilise comme solvant de migration le mélange chlorure de méthylène/éthanol (4/1).

D. Point de fusion : 168° à 172°C.

❖ Essai

- **Perte à la dessiccation.** Elle n'est pas supérieure à 5%.
- **Cendres sulfuriques.** Le taux n'est pas supérieur à 0,1%.
- **Ions chlorures.** Dissoudre 1,0 g de paracétamol dans 25 ml d'eau et filtrer.

Ajouter 1ml d'acide nitrique 2 N et 1ml de nitrate d'argent TS. Le filtrat obtenu ne renferme pas plus d'ions chlorures que 0,20 ml d'acide chlorhydrique 0,020 N (0,014%).

- **Ions sulfates.** Dissoudre 1,0 g de paracétamol dans 25 ml d'eau et filtrer. Ajouter 2ml d'acide acétique 1N et 2 ml de chlorure de baryum TS. Le mélange ne renferme pas plus d'ions sulfates que 0,20 ml d'acide sulfurique 0,020 N (0,02%).
- **Ions sulfures.** Introduire environ 2,5 g de paracétamol dans un bécher de 50 ml. Ajouter 5 ml d'alcool et 1 ml d'acide chlorhydrique. Mouiller un morceau de papier réactif à l'acétate de plomb avec de l'eau et le fixer sur une plaque en verre. Couvrir le bécher avec la plaque en verre. Chauffer à ébullition. On n'observe aucune coloration du papier réactif.

- Métaux lourds. 0,001%.
- P-Aminophénol. Dans un flacon de 100 ml, dissoudre 5,0 g de paracétamol dans 75 ml d'un mélange à volumes égaux de méthanol et d'eau. Ajouter 5,0 ml d'une solution alcaline de nitroferrocyanure (préparée en dissolvant 1 g de nitroferrocyanure et 1 g de carbonate de sodium anhydre dans 100 ml d'eau), compléter à 100 ml avec le même mélange de réactifs, agiter et laisser reposer pendant 30 minutes.

Mesurer l'absorbance de cette solution ainsi que celle d'une solution de p-aminophénol à 2,5 µg/ml préparée simultanément et dans les mêmes conditions dans une cellule de 1 cm avec un maximum d'absorption à 710 nm en utilisant un spectrophotomètre approprié et comme blanc 5,0 ml d'une solution alcaline de nitroferrocyanure diluée dans 100 ml d'un mélange à volumes égaux de méthanol et d'eau. L'absorbance de la solution à examiner n'est pas supérieure à celle de la solution standard (c'est-à-dire pas plus de 0,005% de p-aminophénol).

- Limite de p-chloracétanilide. Introduire 1,0 g de paracétamol dans un tube à centrifugation en verre de 15 ml, ajouter 5 ml d'éther et agiter de façon mécanique pendant 30 minutes. Centrifuger à 1000 rpm durant 15 minutes ou bien jusqu'à obtenir une séparation claire. Sur une plaque de CCM recouverte de 0,5 mm de gel de silice, déposer 200 µl du surnageant en portion de 40 µl de façon à obtenir une tache principale de diamètre inférieur à 10 mm. Déposer de la même manière 40 µl d'une solution standard de p-chloracétanilide à 10 µg/ml préparée dans de l'éther et laisser sécher. Faire le développement du chromatogramme dans une chambre non saturée en utilisant comme solvant de migration le mélange hexane/acétone (75/25) et attendre que le solvant migre au $\frac{3}{4}$ de la plaque avant de la retirer. Marquer la ligne du front de solvant et faire évaporer tous ses résidus. Examiner les taches obtenues à l'aide d'une lampe UV. S'il

apparaît une tache dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner dont le RF est identique à celui de la tache principale de la solution standard, elle n'est supérieure ni en taille ni en intensité à cette dernière (c'est-à-dire pas plus de 0,001% de p-chloracétanilide).

- Carbone organique total. Dissoudre 0,50 g de paracétamol dans 5 ml d'acide sulfurique TS. La solution n'est pas plus colorée que le Matching A.

❖ Dosage

Dans un flacon de 500 ml, dissoudre 120 mg de paracétamol dans 10 ml d'éthanol, compléter à 500 ml avec de l'eau et agiter. Introduire 5,0 ml de la solution obtenue dans un flacon de 100 ml, compléter avec de l'eau pour obtenir le volume désiré et agiter. Déterminer l'absorbance de la solution ainsi que celle d'une solution standard de paracétamol USP RS 12 µg/ml dans une cellule de 1 cm avec un maximum d'absorbance à 244 nm en utilisant un spectrophotomètre approprié et comme blanc de l'eau.

Calculer en mg la quantité de $C_8H_9NO_2$, par la formule suivante :

- **Quantité $C_8H_9NO_2$** = $10C (Au/As)$ avec
- **C** : Concentration de la solution standard de paracétamol USP RS (µg/ml)
- **Au et As** : Absorbances respectives de la solution à examiner et de la solution standard.

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

I. OBJECTIFS

Les objectifs de ce présent travail sont présentés comme suit :

I.1. Objectif général

Il s'agit de contribuer à assurer la surveillance de la qualité de médicaments à base de paracétamol enregistrés et commercialisés au Sénégal.

I.2. Objectifs spécifiques

- Faire un échantillonnage des médicaments à base de paracétamol enregistrés et commercialisés dans le secteur privé ;
- faire l'inspection physique et visuelle;
- réaliser les tests de délitement et de dissolution ;
- identifier et doser les médicaments à base de paracétamol enregistrés et commercialisés dans le secteur privé par CLHP.

II. CADRE DE L'ETUDE

Les analyses sont effectuées au laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM) de Dakar.

Cette étude s'est déroulée pendant la période du 02 décembre 2015 au 23 mai 2016.

III. MATERIEL ET METHODES

III.1. Matériel

III.1.1. Appareillage

Une chaîne CLHP VARIAN munie d'un injecteur automatique, d'une pompe, d'un four et enfin d'un détecteur DAD ; le tout associé à une station informatique. Elle est utilisée pour l'identification et le dosage du principe actif (figure 4).



Figure 4 : Chaîne de CLHP VARIAN au LNCM

Une Balance Sartorius (figure 5)



Figure 5 :Balance Sartorius au LNCM

Un agitateur à ultrason de type BRANSON 1510 (figure 6)



Figure 6 : Agitateur à Ultrason Branson au LNCM

Un agitateur magnétique de type STUART hot platestirier SB 162-3 (figure 7)



Figure 7 : Agitateur magnétique STUART hot platestirier SB 162-3 au LNCM

Un délitomètre PHARMATEST PTZ (figure 8)



Figure 8 : Déliteomètre PHARMATEST PTZ au LNCM

Un dissolu-test PHARMATEST type PTW (figure 9)



Figure 9 : Dissolu-test PHARMATEST PTW au LNCM

Un spectrophotomètre UV Visible JASCO modèle V-570 (figure 10)



Figure 10: Spectrophotomètre UV-visible JASCO V-570 au LNCM

III.1.2. Petit matériel et verrerie

- Chronomètre
- Coupole à pesée
- Crayon
- Filtres en verre fritté de porosité 4
- Mortier
- Papier aluminium
- Papier filtre
- Pilon
- Pipettes
- Pissettes
- Règle
- Stylos feutre
- Barro-magnétiques
- Eprouvettes : 2000ml, 1000ml, 500ml, 125ml, 100ml, 50ml et des entonnoirs en verre
- Fioles : 2000ml, 1000ml, 500ml, 250ml, 200ml, 100ml, 50ml, 25ml, 20ml, 10ml
- Kit de pipette de 1 à 25 ml
- Palettes
- Pince
- Spatules
- Vase Dissolutest
- Vials

III.1.3. Substance de référence

Le tableau I donne les caractéristiques de la substance de référence.

Tableau I : substance de référence

Substance	Prise d'essai (en mg)	Forme	No. Lot	Péremption	Titre
USP Paracétamol RS	10	Poudre	0274/13- 14	03/2018	99,19%

III.1.4. Réactifs

Le Tableau II nous montre les Réactifs utilisés

Tableau II : Réactifs utilisés

Réactifs
Méthanol
Phosphate de potassium monobasique KH_2PO_4
Soude NaOH
Eau distillée
Eau ultra pure

III.1.5. Matériel de collecte

Pour effectuer la collecte, on utilise des fiches ou on note toutes les informations concernant l'échantillon codifié ainsi que les informations du site de collecte (Annexes 1 et 2).

III.1.6. Matériel d'exploitation

A la fin des tests effectués, les résultats et les données sont enregistrés sur des fiches avant d'être saisis dans un fichier de Microsoft Office Excel.

III.2. Méthodes

III.2.1. Echantillonnage

Les prélèvements des échantillons ont été réalisés au niveau du circuit pharmaceutique officiel (MO) : c'est le circuit reconnu par les autorités et où exercent des personnes et des établissements ayant reçu une autorisation administrative. Pour cette étude les officines de pharmacie (secteur privé) représentent le circuit pharmaceutique officiel.

L'échantillonnage a été effectué entre le 25 novembre et le 2 décembre 2015.

Les 5 officines de Pharmacie où les échantillons ont été prélevés se trouvent dans les villes de Dakar et de Tivaouane.

L'échantillonnage concerne tous les médicaments à base de paracétamol (spécialités et génériques).

L'échantillonnage ne concerne que les formes orales sèches (comprimés) et liquides (suspension buvable).

A chaque échantillon, un code a été attribué, il est défini par quatre lettres (Para) par référence au paracétamol, ensuite par deux ou trois lettres selon la ville de collecte suivie d'un numéro lot.

III.2.2. Analyses

Les méthodes d'analyses utilisées sont celles décrites par la pharmacopée Américaine ou United State Pharmacopea (USP), la pharmacopée Européenne et par les dossiers d'expertises analytiques disponibles au niveau du LNCM.

Les analyses effectuées comportent :

- l’inspection physique et visuelle qui permet de vérifier la conformité aux normes de bonnes pratiques de fabrication (BPF) notamment en matière d’étiquetages, de conditionnement et des caractères organoleptiques des médicaments ;
- le poids moyen et l’uniformité de masse ;
- l’identification et le dosage de la molécule pour chaque échantillon par CLHP
- un test de délitement qui permet d’apprécier le temps au bout duquel le médicament se désagrège complètement dans l’eau à 37°C.
- un test de dissolution qui permet de mesurer la biodisponibilité in vitro de la molécule dans l’organisme.

III.2.2.1. Inspection physique et visuelle

L’inspection physique et visuelle peut inclure :

- la vérification des caractères organoleptiques : on détermine la couleur, l’odeur, l’enrobage, la brillance ou la matité ;
- la forme et la couleur des comprimés
- le numéro de lot appliqué par le laboratoire d’origine pour l’authentification du produit ;
- la DCI ainsi que la teneur en substance active de chaque comprimé ;
- le nom et l’adresse complet du laboratoire de fabrication ou du responsable de la distribution ;
- la date de fabrication et celle de péremption ;
- la forme galénique indiquant la voie d’administration ;
- et le nombre d’unité par présentation [8].

III.2.2.2. Poids moyen et uniformité de masse

Il s'agit de peser individuellement 20 unités ou, pour les préparations unidoses présentées en récipient individuel, le contenu de 20 unités est prélevé au hasard pour déterminer la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevée que celui indiqué dans le tableau ci-après, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter du double de ce pourcentage [8].

Le Tableau III nous montre les Spécifications des écrats limites de l'uniformité de masse des formes solides

Tableau III : Spécifications des écrats limites de l'uniformité de masse des formes solides

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecarts limites en
		pourcentage de la masse moyenne
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg ou moins	±10
	Plus de 80 mg et moins de 250 mg	±7,5
	250 mg ou plus	±5
Capsules, granules non enrobés et poudre (en uni doses)	Moins de 300 mg	±10
	300 mg ou plus	±7,5
Poudre pour usage parentéral (en uni doses)	Plus de 40 mg	±10
Suppositoires et Ovules	Sans distinction de masse	±5
Poudres pour collyres et poudres pour solution pour lavage ophtalmique (en uni doses)	Moins de 300 mg	±10
	300 mg ou plus	±7,5

NB : Pour notre étude l'écart limite est de 5%, (Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés ; 250 mg ou plus).

III.2.2.3. Test de délitements

Ce test permet de vérifier la bonne qualité de fabrication des comprimés non enrobés ou des gélules. Le test est réalisé sur les formes solides ou comprimés non enrobés. La forme solide est placée dans un flacon contenant de l'eau à 37°C. Le flacon est agité de temps en temps pendant 15mn. Le comprimé a réussi le test s'il se désagrège complètement au bout de 15mn au maximum. Il ne doit s'agir que de fragments de film d'enrobage ou d'une masse molle sans noyau dur palpable [15].

L'appareillage ou délitomètre « Pharma test » comprend :

un panier spécial cylindrique comportant 6 tubes cylindrique en verre maintenus verticaux par une tige métallique,

- un bécher de 1 litre contenant de l'eau,
- un dispositif thermostatique capable de maintenir la température de l'eau à 37°C,
- un dispositif destiné à imprimer au panier plongé dans l'eau un mouvement alternatif vertical d'amplitude comprise entre 50 et 60 mm, à une fréquence constante de 28-32 cycles/mn.

Introduire un comprimé dans chaque tube cylindrique. Plonger le panier cylindrique dans le bécher rempli d'eau à $37 \pm 2^\circ\text{C}$ et démarrer l'agitation.

Normes : Le temps de désagrégration doit être inférieur ou égale à 15 min pour les comprimés non enrobé utilisés [15].

III.2.2.4. Identification et dosage par HPLC

L'identification et l'évaluation quantitative des échantillons (dosage) ont été réalisées grâce à la chaîne (CLHP) pour les formes solides et les suspensions selon les normes de l'USP 2013.

Le dosage quantitatif a consisté à comparer les aires des chromatogrammes de l'échantillon et du standard à la norme fixée plus ou moins 10%. Etaient considérés, sur la base d'une formule de calcul, comme non conformes, les produits pour lesquels la chromatographie liquide à haute performance révélait l'absence du principe actif annoncé ou une quantité de principe actif supérieur à la limite de 110% de la teneur nominale (surdosage) ou inférieure à la limite de 90% (sous dosage).

❖ Préparation des solutions de dosage

➤ Préparation de la solution standard du Paracétamol

Pour la préparation de la solution de référence, nous avons réalisé une prise d'essai de 10 mg d'USP Acétaminophène RS, que nous avons introduit dans une fiole de 100 ml avant d'ajouter quelques ml de la Phase Mobile (PM) et d'agiter jusqu'à dissolution. Puis nous avons complété à 100,0 ml avec la PM et homogénéisé le mélange.

Nous avons prélevé 1,0 ml de cette solution, que nous avons transféré dans une fiole de 10,0 ml, puis complété au volume avec la PM et homogénéisé le mélange.

Concentration de la solution standard en Paracétamol = 0,01 mg/ml

NB : Le solvant de dilution est la phase mobile(PM), nous préparons un mélange d'eau ultrapure et de méthanol dans les proportions suivantes (3/1).

➤ Préparation de la solution essai de paracétamol : forme comprimé

Nous avons pesé et broyé 20 comprimés de Paracétamol et nous avons transféré une prise d'essai correspondant à l'équivalent de 100,0 mg de paracétamol. Nous avons transféré la quantité exactement pesée dans une fiole de 200,0 ml.

Nous avons ajouté 100,0 ml de la PM et agité pendant 10 minutes. Complété ensuite au volume avec la PM et ajusté.

Nous avons transféré 5,0 ml de cette solution dans une fiole de 250 ml, complété à 250 ml avec le PM.

Nous avons filtré une portion de cette solution avec un filtre de 0,5 Micromètre de diamètre.

Nous avons prélevé 10 ml du filtrat pour l'essai.

Concentration de la solution essai en Paracétamol = 0,01 mg/ml.

➤ **Préparation de la solution essai de Paracétamol : forme suspension**

Nous avons transféré un volume de la suspension (du sirop) correspondant à l'équivalent de 500 mg de paracétamol dans une fiole de 250 ml.

Nous avons complété ensuite au volume avec la phase mobile (PM) et mélangé. Nous avons transféré 5,0 ml de cette solution dans une fiole de 250 ml, dilué avec la phase mobile.

Nous avons transféré 25,0 ml de cette solution dans une fiole de 100 ml et mélangé. Filtré une portion de cette solution avec un filtre de 0,5 micromètre de diamètre. Prélevé 10 ml du filtrat pour l'essai.

Concentration de la solution essai en Paracétamol = 0,01 mg/ml.

➤ **Préparation de la solution essai de paracétamol pour la forme effervescente :**

Dix grammes de paracétamol comprimé effervescent sont mélangés avec 200 ml d'eau dans une fiole de 1000 ml. Nous avons complété au volume avec de

l'eau et mélangé. Nous avons transféré 10 ml de cette solution dans une fiole de 100 ml, dilué avec de l'eau.

Nous avons Transféré 0,5 ml de cette solution dans une fiole de 50 ml qu'on a dilué avec la phase mobile et mélangé.

Nous avons filtré une portion de cette solution avec un filtre de 0,5 Micromètre de diamètre.

On a prélevé 10 ml du filtrat pour l'essai.

Concentration de la solution essai en Paracétamol = 0,01 mg/ml.

Remarque : La masse moyenne théorique d'un comprimé contenant 500mg de paracétamol étant de 594,395 mg, la prise d'essai théorique nécessaire pour effectuer le dosage est donc de : $100 \times 594,395 / 500 = 118,879$ mg, soit environ 119 mg exactement pesé par prise d'essai (3 prises d'essais pour un dosage).

La pesée exacte à effectuer est à déterminer en fonction de la masse moyenne des comprimés obtenue par pesée des 20 comprimés.

Pour les comprimés dosés à 1000 mg, la prise d'essai théorique nécessaire pour effectuer le dosage est donc de $100 \times 1090,3 / 1000 = 109,03$ mg, soit environ 109 mg exactement pesé par prise d'essai.

1090,3 est la masse moyenne théorique d'un comprimé contenant 1000 mg de paracétamol.

Pour les suspensions buvables, les prises d'essai correspondant à l'équivalent de 500,0 mg de paracétamol, sont de 28,3 g pour Para/DK/8434, 10,1 g pour, Para/DK/004505Z, 20,8 g pour Para/DK/P082, 16,7 g pour Para/DK/R3529 et 10,6 g pour Para/DK/151291, exactement pesées suivants leurs densités moyennes. Pour réaliser le dosage, 2 solutions standards indépendantes et 2 solutions essais indépendantes sont préparées.

❖ Paramètres chromatographiques

Les différents paramètres suivants sont considérés :

- **Colonne** : type L1 silice greffée C18, 250 mm de longueur et 4,6 mm de diamètre interne, avec une granulométrie de 5 µm.
- **Phase mobile (PM)** : Solvant composé d'eau ultrapure et du méthanol dans les proportions suivantes (3/1).
- **Débit** : 1,5 ml/mn.
- **Détection** : UV à 243 nm.
- **Séquence d'injection Dosage** : injecter successivement les solutions suivantes
 - Blanc
 - Working 6 fois
 - Contrôle 3 fois
 - 3 échantillons (3 PE pour chaque échantillon)
 - Working après chaque 3 échantillon
 - et à la fin un working

❖ Calculs

Dosage : déterminez la quantité de paracétamol contenu en mg/comprimé et en mg/suspension buvable dans la solution échantillon. Le résultat est calculé semi-automatiquement dans le tableau de synthèse des résultats après saisi des valeurs (fiche Excel version 2010) pour effectuer le calcul. Il appartient ensuite au responsable de l'analyse de conclure sur la conformité des résultats.

- **C (mg/cp)** = $(A_{ech}/A_{st}) * (P_{st}/V_{st}) * (V_{ech}/P_{ech}) * PM * T(FD_{ech}/FD_{st})$
- **Aech** = aire échantillon

- **Ast** = aire standard
- **Ps t**= poids standard pesé
- **Vst** = volumle standard de dissolution
- **Vesh** = volume échantillon de dissolution
- **Pesh** = poids échantillon pesé
- **PM** = poids moyen du comprimé
- **T** = titre annoncé
- **FDesh** = facteur de la dilution de l'échantillon
- **FDst** = facteur de dilution du standard

❖ **Traitement des données**

Nous avons traité nos résultats d'analyses ainsi que les informations portés sur les fiches de prélèvement à l'aide de programmes informatiques a savoir le tableur EXCEL.

Les résultats sont exprimés en recouvrement.

III.2.2.5. Test de dissolution

Le protocole du test de dissolution appliquée est celle de la pharmacopée américaine. Il s'agit de l'appareil à palettes :

- **Types d'appareil** : palettes
- **Composition du milieu de dissolution** : phosphate de potassium monobasique pH=5,8
- **Volume du milieu** : 900ml pour chaque cuve
- **Température** : 37°
- **Mode de prélèvement des échantillons** : seringue 60ml
- **Temps de prélèvement** : 30mn
- **Méthode** : USP
- **Volume de prélèvement** : 50ml

❖ Préparation du milieu de dissolution :

Il s'agit de la préparation du ppm pour 1L de chaque échantillon. Transférer 27,22 g de phosphate de potassium monobasique dans une fiole de 1L. Placer 50 ml de cette solution dans une fiole de 200 ml pour l'ajuster à un pH= à 5,8 avec la soude et ensuite la compléter à 200ml avec de l'eau.

Répéter le manœuvre pour avoir la quantité désirée.

❖ Préparation des solutions d'essai à lire au spectrophotomètre UV-VISIBLE

Filtrer le volume prélevé (50ml) dans un bêcher, prélever 10 ml du filtrat et puis lire au spectrophotomètre.

❖ Méthode d'analyse : Spectrophotomètre UV- VISIBLE

Ils sont dosés à 243nm en comparant les densités optiques des échantillons analysés à ceux de la substance de référence.

Dosage : calculer la quantité Q de Paracétamol par comprimé en utilisant la formule :

$$Q = (A_{ech}/A_{st}) * C_{st} * V * FD$$

- **Aech**= absorbance échantillon
- **Ast**= absorbance standard
- **Cst**=concentration de la solution standard
- **V**= volume du milieu de dissolution
- **FD** = facteur de dilution échantillon

❖ Les critères d'acceptation : la quantité doit être supérieure ou égale à 80% de la teneur annoncée [22].

III.2.2.6. Règles d'interprétation des résultats

Sont considérés comme produits non- conformes, les échantillons présentant au moins un défaut à l'inspection physique et visuelle (aspect non conforme par exemple).

L'analyse des échantillons peut être interrompue dans chacun des cas suivants:

- un test de délitement non-conforme (temps de désintégration supérieur à la norme 15 min) ;
- la présence de pics autres que ceux correspondant au principe actif
- Selon les résultats trouvés à l'issu du dosage, on peut se trouver avec deux cas de figures :
 - quand la dose réelle est inférieure à 90% (sous dosage), l'échantillon est considéré comme non conforme ;
 - quand la dose réelle est supérieure à 110% (surdosage), l'échantillon est considéré comme non-conforme ;
- un test de dissolution non-conforme c'est à dire donnant une quantité inférieur à 80% de la teneur réelle.

IV. RESULTATS

La répartition de l'échantillonnage que nous avons effectué dans le marché officiel ainsi que les résultats des travaux réalisés aux laboratoire sera présentée dans cette partie.

IV.1. Echantillonnage

Le tableau IV nous donne le prélèvement d'échantillons.

Tableau IV : Prélèvement d'échantillons

N° Echantillon	Dosage en mg	Lieu de prélèvements	Code de l'échantillon	Non commercial	Prix	N° Lot	Date de péremption
1	500	Dakar	Para/DK/140237	ARCET	537	140237	01/2017
2	1000	Dakar	Para/DK/R1511	EFFERALGAN Tab	1149	R1511	11/2017
3	2,4%	Dakar	Para/DK/8434	DOLIPRANE	1137	8434	08/2017
4	6mg /2ml	Dakar	Para/DK/004505Z	DOLKO	1050	004505Z	04/2018
5	2,4%	Dakar	Para/DK/P082	PANADOL	949	P082	06/2018
6	500	Dakar	Para/DK/D1959	CETAMYL	462	D1959	07/2018
7	500	Dakar	Para/DK/42071	PARANTAL	662	42071	04/2017
8	500	Dakar	Para/DK/14806A	PARACETAMOL LUCIEN	1099	14806A	07/2017
9	1000	Dakar	Para/DK/ 14L07	DOLKO	1074	14L07	12/2017
10	500	Tivaouane	Para/TIV/150613	PAROL	850	150613	03/2020
11	500	Tivaouane	Para/TIV/7970	PARACETAMOL WINTHROP	400	7970	05/2018
12	500	Tivaouane	Para/TIV/VD7P	PANADOL	895	VD7P	05/2017
13	500	Tivaouane	Para/TIV/AA0054	APRAMOL	1062	AA0054	04/2019
14	500	Dakar	Para/DK/BK0988	ANTIDOL	712	BK0988	04/2020
15	1000	Dakar	Para/DK/610	DOLIPRANE	1099	8119	05/2017
16	500	Dakar	Para/DK/PAR50093	ATAMEL	451	610	09/2016
17	500	Dakar	Para/DK/L8P067	NOFEBRIL	500	PAR50093	03/2019
18	500	Dakar	Para/DK/R3529	CLARADOL	1200	L8P067	12/2017
19	3%	Dakar	Para/DK/151291	EFFERALGAN	1187	R3529	05/2018
20	250mg/5ml	Dakar	Para/DK/8119	PAROL	1467	151291	06/2018

L'échantillonnage a couté 17942 F CFA.

La Répartition des échantillons par forme pharmaceutique est donnée par la figure 11

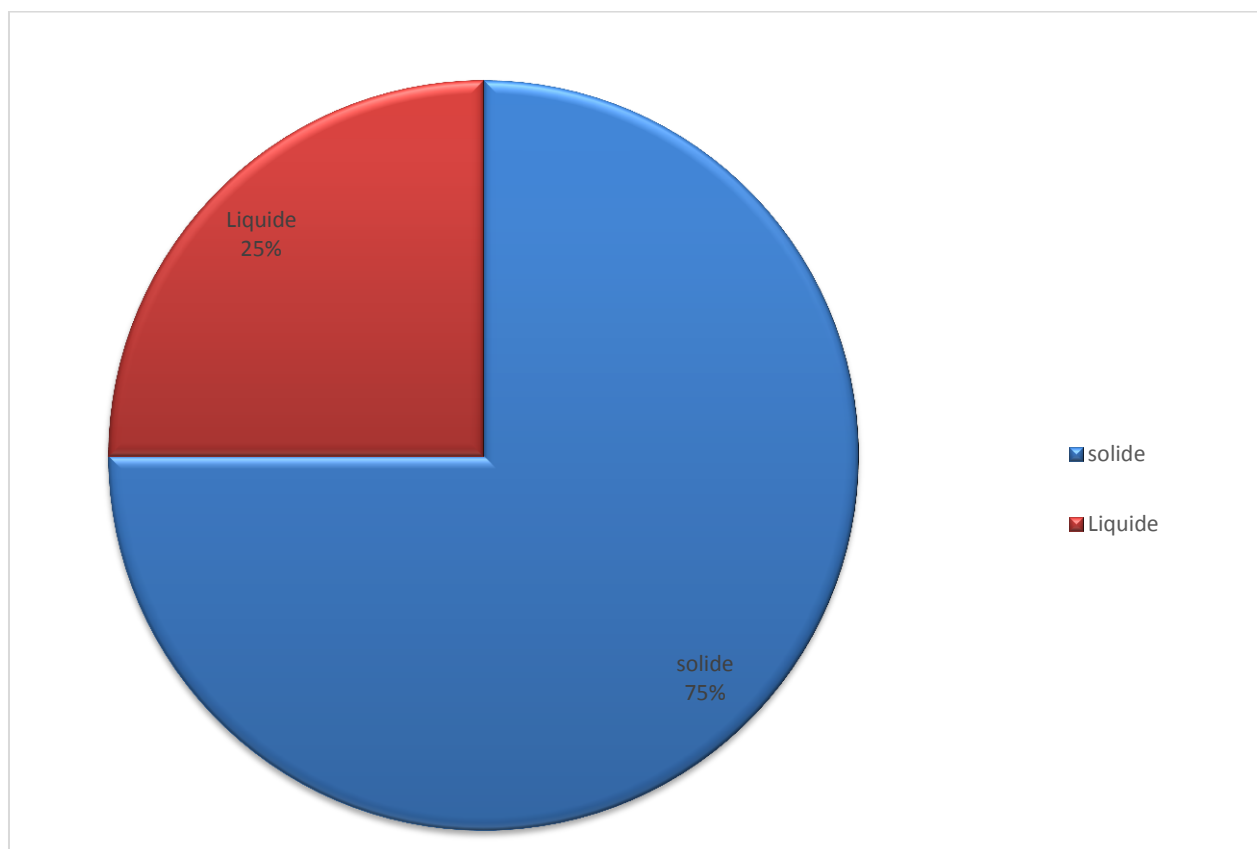


Figure 11 : Répartition des échantillons par forme pharmaceutique

IV.2. Inspection physique et visuelle

A l'issu de l'inspection physique et visuelle, tous les 20 échantillons sont conformes (tableau V).

Tableau V :Résultats inspection physique et visuelle

N°	CODE	observation	APPRECIATIONS
1	Para/DK/140237	Respect des BPF et intégrité physique	conforme
2	Para/DK/R1511	Respect des BPF et intégrité physique	conforme
3	Para/DK/8434	Respect des BPF et intégrité physique	conforme
4	Para/DK/004505Z	Respect des BPF et intégrité physique	conforme
5	Para/DK/P082	Respect des BPF et intégrité physique	conforme
6	Para/DK/D1959	Respect des BPF et intégrité physique	conforme
7	Para/DK/42071	Respect des BPF et intégrité physique	conforme
8	Para/DK/14806A	Respect des BPF et intégrité physique	conforme
9	Para/DK/ 14L07	Respect des BPF et intégrité physique	conforme
10	Para/TIV/150613	Respect des BPF et intégrité physique	conforme
11	Para/TIV/7970	Respect des BPF et intégrité physique	conforme
12	Para/TIV/VD7P	Respect des BPF et intégrité physique	conforme
13	Para/TIV/AA0054	Respect des BPF et intégrité physique	conforme
14	Para/DK/BK0988	Respect des BPF et intégrité physique	conforme
15	Para/DK/610	Respect des BPF et intégrité physique	conforme
16	Para/DK/PAR50093	Respect des BPF et intégrité physique	conforme
17	Para/DK/L8P067	Respect des BPF et intégrité physique	conforme
18	Para/DK/R3529	Respect des BPF et intégrité physique	conforme
19	Para/DK/151291	Respect des BPF et intégrité physique	conforme
20	Para/DK/8119	Respect des BPF et intégrité physique	conforme

Pour le poid moyen et l'uniformité de masse tous les échantillons sont conformes.

IV.3. Résultats du test de délitements

Aucun échantillon n'a présenté un temps de délitement supérieur à 15min (tableau VI) elle s'est faite sur les comprimés (14 échantillons).

Tableau VI : Résultats test delitement

Code	T.desint (min)	Limites acceptables	Appréciations
Para /DK/140237	4,45	<15min	Conforme
Para /DK/R1511	6,12	<15min	Conforme
Para /DK/D1959	8,41	<15min	Conforme
Para /DK/42071	11,2	<15min	Conforme
Para /DK/14806A	9,32	<15min	Conforme
Para /DK/14L07	5,47	<15min	Conforme
Para /TIV/150613	7,21	<15min	Conforme
Para /TIV/7970	7,39	<15min	Conforme
Para /TIV/VD7P	9,28	<15min	Conforme
Para /TIV/AA0054	6,43	<15min	Conforme
Para /DK/BK0988	12,17	<15min	Conforme
Para /TIV/8119	12,1	<15min	Conforme
Para /DK/610	8	<15min	Conforme
Para/DK/PAR50093	13,25	<15min	Conforme

IV.4. Identification et dosage par chromatographie liquide haute performance (CLHP)

IV.4.1. Identification

Chaque échantillon présente un pic au même temps de rétention que le standard (figures 12 et 13).

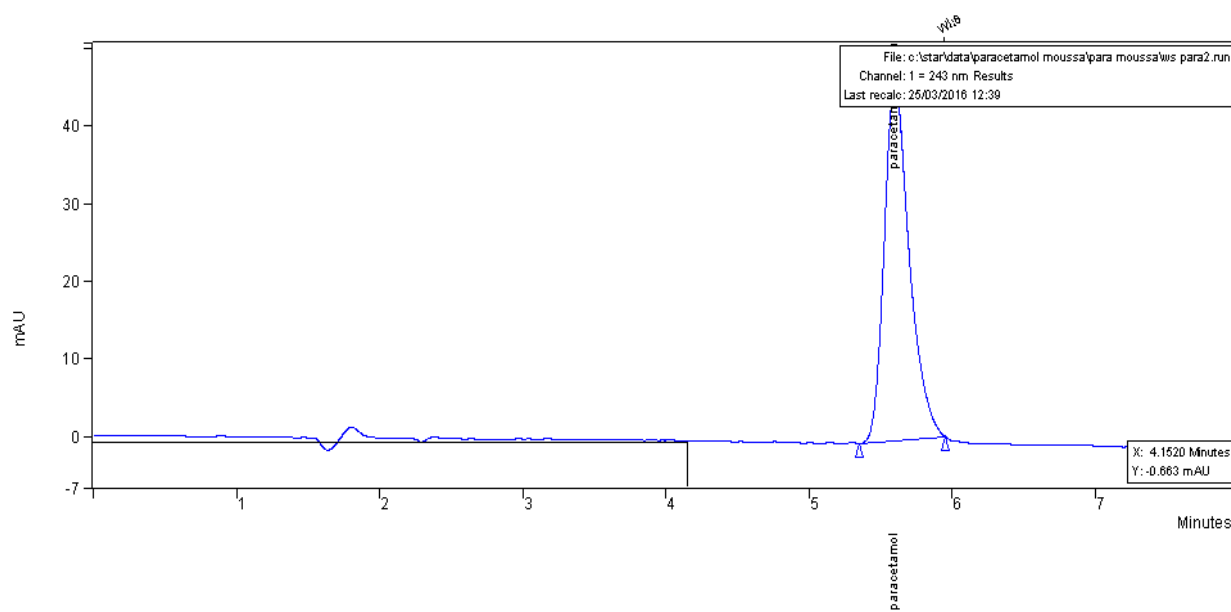


Figure 12 : Chromatogramme Standard Paracétamol

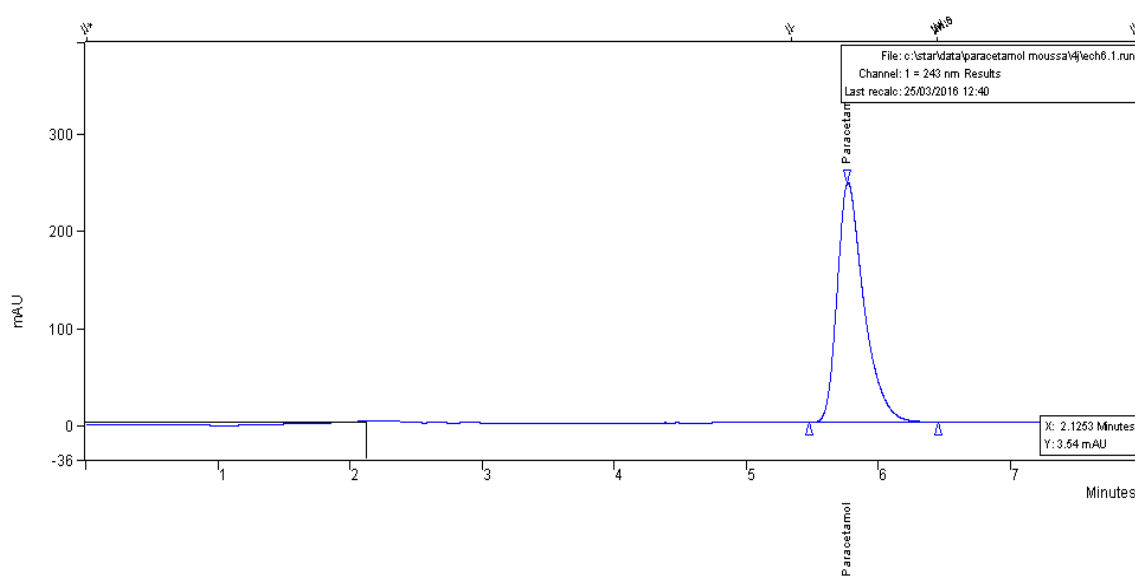


Figure 13 : Exemple d'un Chromatogramme d'échantillon

IV.4.2. Dosage

Le tableau VII nous donne les résultats du dosage des échantillons.

Tableau VII : Résultats dosage échantillon

Ech	Recouvrement (%)	ET	CV (%)	Limites acceptables (%)	Appréciation
1	108,93	4,40	4,04	90-110	Conforme
2	103,90	1,94	1,87	90-110	Conforme
3	98,94	4,29	4,34	90-110	Conforme
4	107,24	1,43	1,33	90-110	Conforme
4	107,54	3,75	3,48	90-110	Conforme
5	90,85	1,20	1,32	90-110	Conforme
6	94,85	3,68	3,88	90-110	Conforme
7	98,63	1,79	1,82	90-110	Conforme
8	96,86	4,80	4,96	90-110	Conforme
9	102,44	6,00	5,86	90-110	Conforme
10	100,13	1,66	1,65	90-110	Conforme
11	103,42	3,87	3,74	90-110	Conforme
12	105,14	1,97	1,87	90-110	Conforme
13	105,99	2,97	2,80	90-110	Conforme
15	108,28	1,76	1,62	90-110	Conforme
16	106,08	0,42	0,40	90-110	Conforme
17	94,06	3,93	4,18	90-110	Conforme
18	104,90	4,54	4,34	90-110	Conforme
19	96,45	3,03	3,14	90-110	Conforme
20	96,00	2,04	2,13	90-110	Conforme

IV.5. Résultats du test de dissolution

Le Tableau VII donne les résultats du test de dissolution.

Tableau VIII : Résultats du test de dissolution

Echantillon	Lot No	Dosage(mg)	Quantité de PA. Libérée (%)	Limites acceptables (%)	Appréciation
Para /DK/140237	140237	500	114,63	>80%	Conforme
Para /DK/R1511	R1511	1000	109,75	>80%	Conforme
Para /DK/D1959	D1959	500	114,12	>80%	Conforme
Para /DK/42071	42071	500	113,63	>80%	Conforme
Para /DK/14806A	14806A	500	106,83	>80%	Conforme
Para /DK/14L07	14L07	1000	119,12	>80%	Conforme
Para /TIV/150613	150613	500	109,17	>80%	Conforme
Para /TIV/7970	7970	500	112,38	>80%	Conforme
Para /TIV/VD7P	VD7P	500	112,93	>80%	Conforme
Para /TIV/AA0054	AA0054	500	109,35	>80%	Conforme
Para /DK/BK0988	BK0988	500	112,15	>80%	Conforme
Para /TIV/8119	8119	1000	122,17	>80%	Conforme
Para /DK/610	610	500	105,26	>80%	Conforme
Para/DK/PAR50093	PAR50093	500	112,90	>80%	Conforme

V. DISCUSSION

Cette étude a porté sur l'audit de la qualité des médicaments à base de paracétamol enregistrés et commercialisés au Sénégal. Cette molécule a été testée, selon le type d'analyse, conformément aux monographies décrites dans les pharmacopées américaine et européenne. L'audit de la qualité des échantillons s'est limitée à l'inspection physique et visuelle des échantillons, à l'identification et au dosage du paracétamol au test de délitement et de dissolution pour les échantillons sous formes comprimés.

L'analyse physique et visuelle des échantillons de paracétamol, montre que tous les échantillons présentent un aspect normal et sont conformes aux spécifications de la fiche de prélèvement interne au LNCM. Tous les échantillons répondent aux critères des bonnes pratiques de fabrication notamment en matière de conditionnement, lisibilité des prospectus et d'uniformité de forme et d'aspect, mais aussi les conditions de manutention (pas de dommage apparent, ni de saleté,...). Ces résultats sont identiques à ceux de l'étude menée par NDAO Demba qui portait sur l'évaluation de la qualité du paracétamol vendu dans le secteur privé au Sénégal [12]. Toutefois nos résultats sont différents de ceux obtenus par DADELE N V I. qui a donné un taux de non conformité de 10% pour les échantillons provenant du marché officiel [6].

Le temps de désagrégation constitue un élément important pour la biodisponibilité in vitro du médicament. Ainsi un comprimé non enrobé qui met un temps supérieur à 15 minutes pour se désagréger aura une biodisponibilité in vivo faible même s'il a bonne teneur au dosage. Tous les 14 échantillons qui ont subi ce test, se sont bien désagregés en moins de 15 minutes conformément aux normes de la pharmacopée européenne. Ces résultats sont identiques avec ceux de NDAO Demba qui ont révélé 100% de conformités [12].

L'identification et le dosage du paracétamol, par CLHP permettent une détection du principe actif et une estimation de sa teneur dans le médicament par rapport à la substance de référence. Selon les normes de l'USP, pour que le médicament soit conforme du point de vue dosage par CLHP, il faut que son pourcentage de principe actif soit compris entre 90 et 110% de la valeur théorique. Ainsi pour notre étude tous les échantillons sont conformes au dosage. Ces résultats diffèrent de ceux de NDAO Demba qui ont donnés 90,9% de conformités [12].

Pour tous les échantillons, on a obtenu une bonne dissolution avec un taux supérieur à 80% de la teneur réelle par dosage CLHP. Ceci équivaut à une bonne biodisponibilité in- vivo du médicament.

D'une manière générale si nous faisons une synthèse de tous les résultats obtenus, nous constatons, que sur les vingt échantillons, tous sont conformes, soit 100%. Même si les échantillons analysés dans notre étude renferment le principe actif dans les teneurs adéquates, cela n'a pas toujours été le cas dans des études réalisées sur cette molécule dans d'autres pays africains.

L'association Réseau Médicaments et Développement (ReMeD) avait enquêté au Cameroun, à Madagascar et au Tchad sur la qualité de nombreux médicaments du secteur légal (MO) et du secteur parallèle. Il ressort de cette étude que sur un total de 58 échantillons de paracétamol, les non-conformités s'évaluaient au nombre de 8 [17].

Les médicaments non-conformes sont des produits dont la composition notamment les principes actifs ne répondent pas aux normes scientifiques ; ils sont par conséquent inefficaces et souvent dangereux pour le patient [14 ; 16].

En somme, l'audit de la qualité des médicaments à base de paracétamol enregistrés et commercialisés au Sénégal a révélé un pourcentage de conformité de 100% pour tous les échantillons analysés.

Il est important de noter que le nombre réduit d'échantillons testés ne permet pas de donner une valeur statistique aux résultats. Par contre il montre qu'il existe des médicaments à base de paracétamol sur le marché officiel de distribution, conformes dans un espace géographique restreint et en une période donnée.

CONCLUSION

La douleur, symptôme fréquent, est un phénomène personnel et subjectif. Quelle qu'en soit la cause ; elle peut envahir l'univers affectif du patient. Son traitement reste le seul recours lorsque la maladie en cause ne peut être traitée de manière efficace.

Pour soulager son patient, le médecin comme le pharmacien dispose d'une gamme de médicaments antalgiques dont l'un des plus utilisés est le paracétamol.

Il est donc indispensable de s'assurer que cette molécule, soit de bonne qualité afin de permettre une meilleure prise en charge du malade.

En effet, en raison d'une réglementation insuffisante ou inappliquée en matière d'approvisionnement dans de nombreux pays en voie de développement, les critères de qualité, d'innocuité, et d'efficacité de ces médicaments importés ou fabriqués sur place, doivent être démontrés et vérifiés. Au Bangladesh ou entre les années 1990 et 1993, 339 enfants sont morts suite à l'absorption d'un élixir de paracétamol contenant au lieu de l'antigel pour moteur : le diéthylène glycol. Une autre mixture de paracétamol, renfermant toujours le même antigel a causé en 1995 la mort de 89 personnes en Haïti et trois ans plus tard celle de 30 nourrissons en Inde [6]. Toutes ces raisons ont motivé cette étude d'évaluation de la qualité de médicaments à base de paracétamol enregistrés et commercialisés au Sénégal.

C'est dans ce cadre que nous avons entrepris ce travail pour lequel nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

- évaluer le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) de ces médicaments ;
- vérifier leur comportement futur dans l'organisme à travers des tests de délitement et de dissolution ;
- apprécier l'identité et la teneur en principe actif.

Cette étude a été réalisée au LNCM par Chromatographie Liquide Haute Performance.

Pour cela, 20 échantillons de paracétamol ont été prélevés dans les villes de DAKAR et de TIVAOUANE puis analysés conformément aux procédures décrites dans les pharmacopées Américaine et Européenne et au niveau des dossiers d'expertise disponibles du LNCM.

Les résultats de notre étude n'ont montré aucun défaut de qualité des médicaments à base de paracétamol.

L'inspection physique et visuelle révèle une conformité de tous les échantillons aux spécifications des BPF.

Le délitement, la dissolution, l'identification et le dosage sont aussi conformes pour tous les échantillons.

Les produits renferment la dose exacte de principe actif, se désintègrent dans les délais requis, conformément aux spécifications des BPF et se dissolvent correctement.

L'audit de la qualité des médicaments à base de paracétamol, prélevés sur le marché officiel, a montré que tous les vingt (20) échantillons sont conforme, soit un taux de 100%.

A l'issue de cette étude, les recommandations suivantes peuvent être formulées à l'endroit des autorités sénégalaises en charge de la bonne gestion et de la distribution des médicaments :

- créer des centres périphériques de surveillance de la qualité des médicaments à base de paracétamol utilisé au Sénégal et les équiper de mini- laboratoires pour effectuer des contrôles fréquents d'un grand nombre de lots en collaboration avec le LNCM ;

- renforcer les moyens techniques, humains et financiers du LNCM pour mener à bien sa mission ;
- mettre à jour la liste de médicaments à base de paracétamol enregistrés au Sénégal ;
- assurer la surveillance des circuits de distribution, le contrôle de l'information et de l'action promotionnelle pour un usage rationnel des médicaments.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. ANDRIOLLO O., MACHURON L., VIDEAU J. Y., ABELLI C., PIOT S., MULLER D.

Approvisionnement pour l'aide humanitaire ou les pays en développement : la qualité du médicament essentiel multisource.

S.T.P.Pharma Prat., 7, (6), 1997, 412-429.

2. BANNWATH B.

Thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses.

Rev. Prat., 2003, 53, 1818-1826.

3. BOCCARDE E., DEYMIER V.

Traitement pharmacologiques.

In Pratique du traitement de la douleur.

Institut UPSA de la douleur, Paris, 2006, 59-83.

4. BRASSEUR L, CHAUVIN M, GUILBAUD G.

Douleur du cancer : principes du traitement.

In Douleur : bases fondamentales, pharmacologie, douleur aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques.

Maloine, 1997, 629-649.

5. CAMBIER J., MASSON M., DEHEN H.

Douleur et nociception.

In Neurologie 10^{ème} édition.

Masson, Paris, 2000, 18-30.

6. DADELE N V I.

Contrôle de la qualité de deux antalgiques d'utilisation majeure au Sénégal :

L'acide Acétylsalicylique et le Paracétamol.

Thèse Pharm., Dakar, 2007 ? n°57.89P

7. DIOP C.

Contrôle de la qualité des antituberculeux majeurs utilisés par le programme national de lutte contre la tuberculose (PNT).

Thèse Pharm., Dakar, 2003, n°35.

8. DIOP S.

Contrôle de la qualité des médicaments antihelminthiques utilisés au Sénégal : Médicaments à base d'albendazole dans les marchés officiel et illicite.

Thèse Pharm., Dakar, 2013, n°18. 94P

9. DOROSZ PH.

Guide pratique des médicaments 24^{ème} édition.

Maloine, Paris 2004, 2-31

10. GUIRIMAND F., LEBARS D.

Physiologie de la nociception.

Ann.Fr. Anesth. Réanim., 1996, 15, 1048-1079.

11. MOUGNOL

Analgésiques : Transmission de la douleur et mécanisme d'action des Analgésiques.

Thèse Pharm., Dakar, 1992, n°19.

12.NDAO D.

Evaluation de la qualité du paracétamol dans le secteur privé au Sénégal
Thèse Pharm., Dakar, 2011, n°124, 76P.

13.OMS

Bulletin trimestriel du Bureau de la Représentation de l'OMS au Sénégal.
Dakar, 2007, 29, 21-23.

14.OMS

Médicaments de qualité inférieure et contrefaits.
Aide-Mémoire, OMS, 2003, n° 275.
<http://who/mediacenter/factsheet/2003>, consulté le 05/ 01/2016 à 20h23

15.PHARMACOPEE EUROPEENE.

Prescriptions générales.
Edition 7 ; Tome 2.

16.POUZOT C.

Nouvelles approches thérapeutiques dans la gestion de la douleur
chronique arthrosique, cancéreuse et neurogène chez le chien.
Thèse Méd Vét., Lyon I, 2003.

17.ReMeD.

La qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique Africaine :
étude analytique dans trois pays : Cameroun, Madagascar, Tchad
Programme d'action pour les médicaments essentiels-ReMeD (réseau
médicament et développement) avec le soutien technique et financier du
programme OMS/DAP, 1995 :1.

18.SARR S.O.

Contrôle de la qualité d'une combinaison libre à base d'amodiaquine et d'artésunate.

Mém. de DEA, Dakar, 2006.

19.SAULEAU P.

Physiologie de la douleur.

<http://medmob.univ-rennes1.fr/limblog/share/media/nociception-sauleau-m2.pdf>, consulté le 23 Février 2016 à 16h 20.

20.SCHÜCK S., ALLAIN H.

La douleur : moyens et stratégies thérapeutiques.

Rev. Prat., 1997, 47, 555-569.

21.TOURE E.H.

Contrôle de la qualité des médicaments antipaludiques utilisés au Sénégal.

Thèse Pharm., Dakar, 2003, n°35.

22.USP 36 NF 31. 2013, Vol.2

23.VIDAL

Le dictionnaire, 78^{ème} édition.

Paris, 2002.

24.www.institut-upsa-

douleur.org/UserFiles/IGWSIUD/File/Protocol/pps/Pres_Prog_Proced
ol.pps#314,13,Paliers de l'OMS

Protocol,

Consulté le 08 Mars 2016 à 10h07.

25.YACOUBA H.

Prise en charge de la douleur dans les services médicaux et chirurgicaux
du CHU de Dakar

Thèse Pharm., Dakar, 2000, n°10.

ANNEXES

FICHE D'IDENTIFICATION D'UN MEDICAMENT

Laboratoire national de contrôle des médicaments (LNCM)

REGION DE PRELEVEMENT :

SECTEUR DE PRELEVEMENT :

NOM DE LA SPECIALITE :

NUMERO DE LOT :

FORME GALENIQUE :

PRINCIPE ACTIF :

CONDITIONNEMENT :

DATE DE PEREMPTION :

PAYS D'ORIGINE DU FABRIQUANT :

**ENVIRONNEMENT DU MEDICAMENT AU MOMENT DU
PRELEVEMENT :**

Fiche de collecte d'échantillon

Date (jour/mois/année)	
Nom du site sentinelle	
Nom de la personne chargée de la collecte	
Signature de la personne chargée de la collecte	

INFORMATIONS RELATIVES AUX ECHANTILLONS	
Code d'échantillon	
Adresse complète du site de collecte (nom du site, adresse (rue), coordonnées de contact le cas échéant)	
Secteur du site de collecte (public, privé ou informel)	
Description du site assurant la distribution (pharmacie, clinique, établissement hospitalier, entrepôt, etc.)	
Dénomination commerciale du médicament	
DCI ²	
Présentation pharmaceutique (comprimé, capsule, produit injectable, etc.)	
Dosage (mg)	
Nom du fabricant	
Numéro de lot du fabricant	
Date de fabrication (le cas échéant)	
Date de péremption	
Numéro de licence ou d'immatriculation	
Adresse du fabricant	
Nombre d'unités collectées	
Description du conditionnement Type de conditionnement (plaquette/carte, flacon, autres à préciser) Nombre d'unité/conditionnement Présence de notice/dépliant	
Cochez une seule case	☐ Prélevé du conditionnement initial ☐ prélevé à partir du récipient en vrac
Instructions concernant le stockage d'échantillons (par exemple, conserver le médicament à l'abri de la lumière et à une température de 25°C	
Condition de stockage sur le site de la collecte	

¹ adapter en fonction des besoin du programme ou du pays. Suggestions (A, B, C, D, E) : A : Nom du pays, B : INN/API, C : site de collecte, D : Date de collecte, E : numéro séquentiel.

² la dénomination commune internationale (DCI) est le nom non exclusif international d'un produit médicamenteux, également désigné par ailleurs principe actif.

³ s'il est inférieur au nombre requis par le protocole, veuillez expliquer.

⁴ décrivez les conditions générales de stockage sur le site d'échantillonnage (par exemple des médicaments exposés aux rayons de soleil ou à l'air, absence de contrôle de la température et/ou de l'humidité, eau visible dans la salle de stockage, médicaments empilés de manière inadéquate, etc.)

*Comme indiqué dans le cadre du protocole du projet, le formulaire de collecte d'échantillons doit être joint à l'échantillon.
Des exemplaires supplémentaires doivent être conservés

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ce qui m'ont instruit dans les principes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la sante publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le président de jury

Vu :

Pour le doyen

Vu et Permis d'imprimer

Pour le recteur, président de l'assemblée de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar

Et par délégation

Le doyen