

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE – UN BUT – UNE FOI



UNIVERSITE KANKOU MOUSSA

FACULTE MIXTE DES SCIENCES DE LA SANTE (MEDECINE ET PHARMACIE)

SECTEUR PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2025-2026

THESE N°48-25

Étude de stabilité accélérée des comprimés de paracétamol commercialisés dans le district de Bamako

Présentée et soutenue publiquement le 15 / 12 /2025 devant le jury de la Faculté de Pharmacie

Par :

Mme Coumba Ibilisso TIMBELY

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

Jury

Président : M. Sékou BAH

Professeur

Membre : Mme Aïchata Ben Adam MARIKO

Assistante

Co-directeur: M. Bakary Moussa CISSE

Maître-Assistant

Directeur : M. Ousmane DEMBELE

Maître de Conférences

ANNEE UNIVERSITAIRE 2025-2026

Administration

RECTEUR : **Pr Siné BAYO**

DOYEN : **Pr Dapa A DIALLO**

PRESIDENT DU CONSEIL SCIENTIFIQUE ET PEDAGOGIQUE : **Pr Hamar Alassane Traoré**

SECRETAIRE PRINCIPAL : **Mr Amougnon DOLO**

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R ET PAR GRADE

D.E.R CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1- PROFESSEURS

Mr Alhousseini Ag Mohamed	ORL
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie générale
Mr Amadou I DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Aly Douro Tembely	Urologie
Mr Nouhoun ONGOIBA	Anatomie et chirurgie générale
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie et Réanimation
Mr Djibo Diango Mahamane	Anesthésie et Réanimation
Mr Sadio YENA	Chirurgie cardio-thoracique
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie générale
Mr Drissa KANIKOMO	Neurochirurgie
Mr Adégné Pierre TOGO	Chirurgie générale
Mr Alassane TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Bakary Tientigui DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Youssouf TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Niani MOUNKORO	Gynéco-Obstétrique
Mme Doumbia Kadiatou SINGARE	ORL
Mr Seydou TOGO	Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
Mr Birama TOGOLA	Chirurgie Générale
Mr Soumaïla KEITA	Chirurgie Général

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Ibrahim TEGUETE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIARRA	Chirurgie Générale
Mr Amadou TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Madiassa KONATE	Chirurgie Générale
Mr Hamady COULIBALY	Stomatologie
Mr Sékou Koumaré	Chirurgie Générale
Mr Abdoul Kadri MOUSSA	Traumatologie
Mr Djibril M COULIBALY	Biochimie

3- MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sanoussi BAMANI	Ophthalmologie
Mr Souleymane TOGORA	Stomatologie

4- MAITRES ASSISTANTS

5-Assistant :

Mr Zakary SAYE	Oncologie Chirurgicale
----------------	------------------------

D.E.R SCIENCES FONDAMENTALES

1- PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHES

Mr Siné BAYO	Anatomie pathologie – Histo-embryologie
Mr Bakary CISSE	Biochimie
Mr Cheick Bougadari TRAORE	Anatomie pathologie
Mr Lassine SIDIBE	Chimie Organique
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Mahamadou Ali THERA	Parasitologie Mycologie
Mr Bakarou KAMATE	Anatomie Pathologie
Mr Abdoulaye Djimdé	Parasitologie Mycologie
Mme DOUMBO Safiatou NIARE	Parasitologie
Mr Issiaka SAGARA	Math-Bio-Statistique
Mr Boureïma KOURIBA	Immunologie
Mr Issiaka TRAORE	Biophysique

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Aboulaye KONE	Parasitologie
Mr Charles ARAMA	Immunologie
Mr Djibril M COULIBALY	Biochimie

3- MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHES

Mr Amadou KONE	Biologie Moléculaire
Mr Mahamadou Z SISSOKO	Méthodologie de la Recherche
Mr Souleymane DAMA	Parasitologie-Mycologie
Mr Mohamed M'BAYE	Physiologie
Mr Amadou NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
Mr Laurent DEMBELE	Parasitologie-Mycologie
Mr Souleymane SANOGO	Biophysique

4- MAITRES ASSISTANTS

Mr Charles ARAMA	Immunologie
------------------	-------------

5- ASSISTANTS

Mr Abdoulaye FAROTA	Chimie Physique-Chimie Générale
Mr Aboudou DOUMBIA	Chimie Générale

D.E.R MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1- PROFESSEURS

Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Mamadou Marouf KEITA	Pédiatrie
Mr Saharé Fongoro	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Hamar Allassane TRAORE	Médecine Interne
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
Mr Siaka SIDIBE	Imagerie Médicale
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-Entérologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Boubacar TOGO	Pédiatrie

Mr Daouda K MINTA	Maladies Infectieuses
Mr Youssoufa M MAIGA	Neurologie
Mr Yacouba TOLOBA	Pneumologie
Mme Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mme TRAORE Fatoumata DICKO	Pédiatrie et génétique Médicale
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie
Mme Kaya Assétou SOUCKO	Médecine Interne
Mr Abdoul Aziz DIAKITE	Pédiatrie

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Adama DICKO	Dermatologie
Mr Koniba Diabaté	Biophysique
Mme Menta Djénébou TRAORE	Médecine Interne
Mr Madani DIOP	Anesthésie-Réanimation-Urgence
Mr Moustapha Issa MANGANE	Anesthésie-Réanimation-Urgence
Mr Abdoul Hamidou ALMEIMOUNE	Anesthésie-Réanimation-Urgence

3- MAITRES DE CONFERENCES

Mr Mody CAMARA	Imagerie Médicale
Mr Djibril SY	Médecine Interne
Mme SOW Djénébou SYLLA	Endocrinologie

4- MAITRES ASSISTANTS

Mr Mamadou N'DIAYE	Imagerie Médicale
--------------------	-------------------

5- ASSISTANTS

Mme DEMBELE Maimouna SIDIBE	Rhumatologie
Mr Bah TRAORE	Endocrinologie
Mr Modibo Mariko	Endocrinologie

CHARGES DE COURS :

Mr Madani LY Oncologie Médicale

D.E.R SANTE PUBLIQUE

1- PROFESSEURS

Mr Hammadoun SANGHO Santé Publique

Mr Cheick Oumar BAGAYOKO Informatique Médicale

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Oumar SANGHO Santé Communautaire

Mr Housseini DOLO Santé Communautaire

3- Maître de Conférences

Mr Cheick Abou COULIBALY Santé Publique

Mr Aldiouma Kodio Anglais

4- MAITRES ASSISTANTS

Mr Abdramane COULIBALY Anthropologie Médicale

Mr Seydou DIARRA Anthropologie Médicale

Mr Salia KEITA Santé Publique

Mr Issiaka DIARRA Anglais

5- CHARGES DE COURS :

Mr Birama DIAKITE Economie de la Santé

Mr Mahamane KONE Santé au travail

Mr Ali Wélé Management

Mr Cheick Tidiane TANDIA Santé Publique

D.E.R SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1-PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHES

Mr Saibou MAIGA Législation

Mr Gaoussou KANOUTE Chimie Analytique

Mr Ousmane DOUMBIA Chimie Thérapeutique

Mr Aboulaye DABO Zoologie

Mr Moussa Samaké	Botanique
Mr Benoit Yaranga KOUMARE	Chimie Inorganique
Mr Ababacar MAÏGA	Toxicologie
Mr Lassine SIDIBE	Chimie Organique
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Cheick Bougadari TRAORE	Biologie Cellulaire
Mr Cheick Oumar BAGAYOGO	Informatique
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie
Mr Alhassane TRAORE	Anatomie
Mr Bakary Tientigui DEMBELE	Anatomie
Mr Siaka SIDIBE	Biophysique
Mr Sékou BAH	Pharmacologie
Mr Abdoulaye DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
Mr Daouda Kassoum MINTA	Maladies Infectieuses
Mr Satigui SIDIBE	Pharmacie Vétérinaire
Mr Mahamadou Ali THERA	Méthodologie de la Recherche
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie de la Recherche
Mr Aldiouma Guindo	Hématologie
Mr Sékou Bah	Pharmacologie
Mr Issaka SAGARA	Maths-Bio-Statistiques
Mr Mme DOUMBO Safiatou NIARE	Méthodologie de la Recherche
Mr Daba SOGODOGO	Physiologie Humaine
Mr Drissa TRAORE	Soins Infirmiers
Mr Bourèma KOURIBA	Immunologie

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES/MAITRES DE CONFERENCES/MAÎTRES DE RECHERCHES

Mr Ousmane SACKO	Cryptogamie
Mr Abdoulaye KONE	Méthodologie de la recherche
Mr Boubacar Sidiki Ibrahim DRAME	Biochimie
Mr Sidi Boula SISSOKO	Histologie-Embryologie
Mr Mahamane HAIDARA	Pharmacognosie
Mr Abdoul K MOUSSA	Anatomie
Mr Madiassa KONATE	Anatomie

Mr Abdoulaye DIARRA	Chirurgie Générale
Mr Amadou TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Bourama COULIBALY	Biologie Cellulaire
Mr Mohamed MBAYE	Physiologie
Mr Koniba DIABATE	Biophysique
Mr Souleymane DAMA	Parasitologie-Mycologie
Mr Laurent DEMBELE	Parasitologie-Mycologie
Mr Mahamadou DIALLO	Anatomie
Mr Dominique Patomo ARAMA	Chimie Thérapeutique
Mr Yaya GOÏTA	Biochimie
Mr Amadou NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
Mme MENTA Djénébou TRAORE	Sémiologie Médicale
Mr Hamadoun Abba TOURE	Bromatologie
Mr Lossény BENGALY	Pharmacie Hospitalière
Mr Ibrahima GUINDO	Bactériologie-Virologie
Mr Souleymane SANOGO	Biophysique
Mr Issa COULIBALY	Gestion Pharmaceutique
Mme Salimata MAÏGA	Bactériologie-Virologie
Mr Mohamed Ag BARAÏKA	Bactériologie-virologie
Mr Charles ARAMA	Immunologie

4-MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHES

Mr Aboubacar DOUMBIA	Bactériologie-Virologie
Mr Yaya COULIBALY	Droit et éthique
Mr Hamma MAIGA	Législation-Galénique
Mr Bakary Moussa CISSE	Galénique Législation
Mr Boubacar ZIBEROU	Physique
Mr Aboudou DOUMBIA	Chimie Générale
Mr Diakardia SANOGO	Biophysique
Mr Salia KEITA	Santé Publique
Mme Aïssata MARIKO	Cosmétologie
Mr Boubacar Tiètiè BISSAN	Analyse Biomédicale
Mr Issiaka DIARRA	Anglais

Mme SAYE Bernadette COULIBALY

Chimie Minérale

Mr Mamadou BALLO

Pharmacologie

5-ASSISTANTS :

Mr Dougoutigui Tangara

Chimie Minérale

Mr Abdourhamane Diarra

Hydrologie

Mr Abdoulaye KATILE

Math-Bio-statistique

Mr Aboubacar SANGHO

Droit-Ethique –Législation Pharmaceutique

Mme Traoré Assitan KALOGA

Droit-Ethique -Législation Pharmaceutique

Mr Abdoulaye GUINDO

Pharmacologie

Mr Bah TRAORE

Endocrinologie-Métabolisme-Nutrition

Mr Modibo MARIKO

Endocrinologie-Métabolisme-Nutrition

5-CHARGES DE COURS

Mr Birama DIAKITE

Economie de la Santé

Mr Mahamane KONE

Santé au Travail

Mr Maman Yossi

Technique d'expression et de communication

Mr Amassagou DOUGNON

Biophysique

Mr Abdoulaye Farota

Chimie Physique

DEDICACE ET REMERCIEMENTS

DEDICACE :

Je dédie humblement cette thèse qui est le fruit d'un long travail, qui n'aurait pu voir le jour sans la volonté de Dieu.

À ma famille,

Aucune dédicace ne saurait traduire l'immensité de mon amour, de mon respect et de ma reconnaissance pour vous.

À mon père *Dr Oumar TIMBELY*, pour sa sagesse, son courage et sa patience. Ton exemple m'inspire à devenir chaque jour une meilleure version de moi-même.

À ma mère *Fatou N'DIAYE*, pour son amour infini, sa douceur et son soutien constant. Tes prières m'ont portée bien plus que tu ne peux l'imaginer.

À ma grande sœur *ROKIATOU*, pour son affection, ses encouragements et sa bienveillance de chaque instant

.

À mes petits frères *MOHAMED et ALY*, pour la joie, la motivation et la fierté que vous m'apportez chaque jour.

Vous avez tout donné pour mon éducation, ma stabilité et mon épanouissement.

Vos prières et vos sacrifices silencieux ont toujours été ma plus grande richesse.

Qu'Allah vous comble tous de santé, de bonheur et de réussite, et vous accorde une longue vie pour savourer les fruits de ce travail, qui est autant le vôtre que le mien

Je vous aime profondément.

REMERCIEMENTS :

Ce travail de recherche, est l'aboutissement d'un long parcours académique et scientifique rendu possible grâce au concours de nombreuses personnes et institutions, auxquelles je tiens à exprimer ma profonde gratitude.

Je rends d'abord grâce à **ALLAH le Tout-Puissant, le Tout-Miséricordieux**, pour la santé, la force et la persévérance qu'Il m'a accordées tout au long de ce chemin.

Mes sincères remerciements vont à **mon co-directeur de thèse, Dr Bakary Moussa CISSE**, pour sa rigueur scientifique, sa disponibilité et ses précieux conseils. Votre accompagnement a été essentiel à la réussite de ce travail.

À tout le personnel éducatif de l'établissement Les Castors, Du jardin d'enfants au lycée, vous avez chacun et chacune contribué à mon parcours par votre savoir, votre patience et votre dévouement. Vous avez été des éducateurs, des guides et des repères à chaque étape de ma formation. Grâce à vous, les bases ont été solidement posées et les valeurs transmises continueront de m'accompagner toute ma vie. Je vous adresse mes sincères remerciements et toute ma reconnaissance.

Je remercie également **l'ensemble du corps enseignant et administratif de l'Université Kankou Moussa**, pour la qualité de la formation reçue et pour leur accompagnement constant.

Je tiens à remercier particulièrement **Dr Mohamed DEMBELÉ**, qui a été pour moi un véritable pilier, toujours bienveillant, encourageant et inspirant. Merci pour toutes nos discussions et ses conseils qui m'ont accompagné tout au long de mon cursus à l'UKM.

Une pensée spéciale à ma meilleure amie : **Alama TRAORÉ**, présente à mes côtés depuis le jardin d'enfants. Ton amitié fidèle, ton soutien et ta présence constante sont inestimables.

À **Alou DJIGUÉ** et **Yacouba M TOURÉ**, pour vos prières et votre soutien moral indéfectible, que Dieu vous récompense pour votre bienveillance.

À mes sœurs : Dr Nene DIARRA, Gloria DIABATE, Nejat Ben BARA, Dr Aminata SAMAKE, Laila ZOURE et Dr Binta DEM, avec qui j'ai partagé un parcours exceptionnel. Merci pour ces liens incroyables que nous avons tissés à travers nos longues révisions, nos nuits d'étude, nos

moments de doute comme nos réussites. Votre affection, vos mots réconfortants et votre soutien ont rendu cette aventure beaucoup plus douce. Je vous suis profondément reconnaissante d'avoir été à mes côtés.

Mes remerciements vont à *Ibrahim MAIGA* qui a tout fait pour m'aider, qui m'a soutenu et surtout supporté dans tout ce que j'ai entrepris.

À la **6ème promotion Pharmacie UKM**, merci pour tous les souvenirs, les rires, le partage et la solidarité qui ont rendu ces années inoubliables.

À tous mes amis de l'Université : *Fatou S DEM, Daouda CISSÉ, Fanta TOURÉ, Alima DIABY, Moriba TRAORÉ, Loïc TAMINI, Emmanuel F DOUMBIA, Jean Marie KEITA, Lallia DIALLO, Chouaibou TRAORÉ, Zabéle DIABATÉ, Fatoumata COULIBALY, Dr Abdoulaye DEMBELÉ, Bakary DIAKITÉ, Dr Ladji KOITA, Dr Marie Germaine KOUMARÉ, Dr Sidi O BAMBA, Dr Maimouna COULIBALY, Rodiatou ADESHOLA, Alfousseyni TRAORÉ, Bocar DIAWARA, Younouss MAIGA, Jaurés YAPO, Amina TRAORE, Fanta M SIDIBÉ* merci pour vos soutiens.

À vous, *Mohamed Sidy DAFFÉ* et *Youssef Ouatene BERTHE*. Votre soutien, votre bonne humeur et votre camaraderie ont rendu mes années universitaires particulièrement agréables. Grace à votre présence constante et à nos innombrables fous rires, ce parcours a été bien plus léger et mémorable. Je vous souhaite à tous deux une brillante réussite dans vos futures carrières médicales.

À toute l'équipe de la **pharmacie Aly ADAMA**, merci de m'avoir appris les bases fondamentales de la pharmacie et aussi pour le soutien.

Enfin, j'adresse ma reconnaissance à **l'ensemble du personnel du Laboratoire National de la Santé** pour leur accueil, leur disponibilité et leur accompagnement précieux dans la réalisation de mes travaux expérimentaux.

À tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à cette aventure : merci du fond du cœur.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

À notre maitre et Président de Thèse :

Professeur Sékou BAH

- ❖ **PhD en Pharmacologie**
- ❖ **Professeur de Pharmacologie a la FMOS et a la FAPH**
- ❖ **Membre du comité technique de pharmacovigilance**
- ❖ **Titulaire d'un master en santé communautaire internationale**
- ❖ **Chef de service de la Pharmacie hospitalière au CHU point G**
- ❖ **Doyen de la Faculté de Pharmacie de Bamako**

Cher Maitre,

Votre bienveillance et votre disponibilité à présider ce jury, malgré vos multiples engagements nous honore profondément. Votre engagement envers l'enseignement et la recherche est une source d'inspiration pour nous tous. Cher Maitre, permettez-nous de vous exprimer notre humble et sincère gratitude.

À Notre Maître et Juge

Docteur Aichata Ben Adam MARIKO

- ❖ **Assistante/Enseignante en Pharmacie Galénique à la Faculté de Pharmacie de l'USTTB ;**
- ❖ **Chef du service de la Pharmacie hospitalière de l'Hôpital Dermatologie de Bamako ;**
- ❖ **Master en science biomédicales à finalité Dermopharmacie et Cosmétologie de l'Université Libre de Bruxelles ;**
- ❖ **Master en Biopharmacie, Ingénierie pharmaceutique et Formulation de l'Université de Ouaga I Pr KI-ZERBO ;**
- ❖ **Trésorière de la Société Africaine de Pharmacie Galénique et Industrielle (SoAPGI).**

Cher Maître,

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de juger ce travail. Votre disponibilité, votre sens du partage, vos qualités sociales, votre esprit d'organisation et surtout votre modestie font de vous êtes un exemple en tant que femmes de science pour nous la jeune génération.

Trouvez ici notre reconnaissance et nous vous témoignons un grand respect...

À notre maître et co-directeur,

Docteur Bakary Moussa CISSE

- ❖ **Pharmacien Maître-assistant en Pharmacie Galénique à la Faculté de Pharmacie ;**
- ❖ **Chef de service Contrôle Qualité des Médicaments au Laboratoire National de la Santé ;**
- ❖ **Secrétaire à l'organisation du Collectif des Pharmaciens Enseignants-Chercheurs du Mali ;**
- ❖ **Membre de la Société Africaine de Pharmacie Galénique et Industrielle (SoAPGI).**

Cher Maître,

Malgré vos multiples occupations, vous avez co-dirigé ce travail avec la rigueur et l'objectivité que l'on vous connaît.

Votre accueil, votre simplicité, votre grande disponibilité, votre sens de la responsabilité nous ont beaucoup marqué.

Je tiens à vous exprimer ma plus profonde gratitude pour votre soutien inconditionnel, vos conseils avisés et l'assistance permanente ont été essentiels à l'accomplissement de ce travail et m'aiguilleront tout au long de ma carrière professionnelle.

Veillez trouver ce modeste travail qui est le vôtre, notre profonde gratitude.

À notre maître et Directeur,

Professeur Ousmane DEMBELE

- ❖ **PhD en Chimie Thérapeutique ;**
- ❖ **Maitre de Conférences de Chimie Thérapeutique à la Faculté de Pharmacie ;**
- ❖ **Directeur Général Adjoint au Laboratoire National de la Santé ;**
- ❖ **Membre du Comité d'Experts de l'Organisation Ouest Africaine de la Santé (OOAS) en contrôle qualité ;**
- ❖ **Président du Sous-comité Contrôle et Surveillance du Marché de l'AMQF.**

Cher Maître,

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de diriger ce travail malgré vos multiples obligations., vos connaissances scientifiques contribueront sans doute à améliorer ce travail.

Veillez trouver ici cher maître l'expression de notre profonde reconnaissance et nos sincères remerciements.

LISTES DES SIGLES ET ABREVIATIONS

- A : Acétaminophène
- AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- APAP : Acétyl-para-amino-phénol
- BP : Pharmacopée Britannique
- COX : Cyclo-oxygénase
- Cp : Comprimé
- CYP : Cytochrome P
- CSP : Code de Santé Publique
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- DNSP : Direction Nationale de la Santé Publique
- DGS : Dosage
- DPM : Direction de la Pharmacie et du Médicament
- ECH : Echantillon
- EPST : Établissement Public à caractère Scientifique et Technologique
- FDA: Food and Drug Administration
- FTIR: Fourier Transform Infrared Spectroscopy
(Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier)
- HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance
- ICH : International Council for Harmonisation
- IR : Infra-Rouge
- LDL : Low-Density Lipoproteins / Lipoprotéines de petite densité
- LNS : Laboratoire National de la Santé
- NAPQI : N-acétyl-p-benzoquinone imine
- OMS / WHO : Organisation Mondiale de la Santé / World Health Organization
- PA : Principe Actif
- PGHS : Enzyme Prostaglandine H Synthase
- PH : Potentiel Hydrogène
- PKa : Constante d'acidité
- POX : Peroxydase
- QIF : Qualité Inférieur et Falsifié

- RSA : Relation Structure Activité
- RS : Spectre de Référence
- SCQM : Service Contrôle Qualité des Médicaments
- SCR : Substance Chimique de Référence
- SIRR : Spectre Infrarouge de Référence
- T : Transmittance
- UKM : Université Kankou Moussa
- UMPP : Usine de Mise en Production Pharmaceutique
- USP : United States Pharmacopeia
- UV : Ultra-Violet

TABLES DES TABLEAUX

Tableau I : Conditions de stockage pour les études de stabilité en temps réel.....	22
Tableau II : Présentation des échantillons.	25
Tableau III : Répartition selon le pays de provenances.	32
Tableau IV : Répartition des échantillons selon la zone d'origine.	32
Tableau V : Répartition des échantillons selon l'examen visuel.	33
Tableau VI : Identification du paracétamol par spectroscopie infrarouge.....	34
Tableau VII : Caractéristiques organoleptiques à J-0.....	35
Tableau VIII : Caractéristiques organoleptiques à J-10.	36
Tableau IX : Caractéristiques organoleptiques à J-20.	37
Tableau X : Caractéristiques organoleptiques à J-30.....	38
Tableau XI : Caractéristiques organoleptiques à J-37.	39
Tableau XII : Teneur en paracétamol en pourcentage.....	40

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Synthèse du paracétamol	11
Figure 2 : Formule chimique du paracétamol.	11
Figure 3 : Échantillons	28
Figure 4 : Évaporation à sec.....	28
Figure 5 : Spectrophotométrie infrarouge	29
Figure 6: Spectre d'identification A1.....	65
Figure 7: Spectre d'identification A15.....	59

TABLE DES MATIERES

<i>INTRODUCTION</i>	
I. INTRODUCTION :	1
<i>OBJECTIFS</i>	
II. OBJECTIFS :	3
2.1. Objectif Général :	3
2.2. Objectifs Spécifiques :	3
<i>GÉNÉRALITÉS</i>	
III. GENERALITES :	4
3.1. Généralités sur les médicaments :	4
3.1.1. Définition du médicament :	4
3.1.2. Médicaments essentiels :	4
3.1.3. Médicaments génériques :	4
3.1.4. Médicament princeps :	5
3.2. La stabilité :	18
<i>METHODOLOGIE</i>	
IV. METHODOLOGIE.....	23
4.1. Cadre et Lieu d'étude.....	23
4.2. Type d'étude :	24
4.3. Population d'étude :	24
4.4. Échantillonnage :	24
4.5. Technique de collecte des données :	26
4.6. Analyses des données :	26
4.7. Considération éthique :	26
4.8. Matériels et équipements	26
4.9. Méthodes utilisées.....	27
<i>RESULTATS</i>	
V. RÉSULTATS.....	32
<i>COMMENTAIRES ET DISCUSSION</i>	
VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	41
6.1. Limites de l'étude	41
6.2. Analyse générale des résultats	42
6.3. Résultats organoleptiques	42
6.4. Teneur en principe actif	42
6.5. Comparaison avec d'autres études.....	43
<i>CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS</i>	
VII. CONCLUSION.....	45
VIII. RECOMMANDATIONS :	46
<i>REFERENCES</i>	
IX. REFERENCES :	48
<i>ANNEXES</i>	53

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION :

Le paracétamol (N-acétyl-para-aminophénol APAP) est l'analgésique/l'antipyrétique le plus communément utilisé dans le monde depuis sa mise en vente libre vers les années 1950 [1]. L'efficacité du paracétamol a été démontrée dans une grande variété de syndromes douloureux aigus ou chroniques [2]. Il est disponible en pharmacies d'officine, avec ou sans ordonnance, et sa grande accessibilité constitue un facteur majeur de sa popularité. En France, une forte consommation de paracétamol a été observée, atteignant plus de 53 % en 10 ans [3]. Des données soulignent que de nombreuses affections nécessitant une prise en charge de la douleur sévissent et progressent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire [4].

Le paracétamol est couramment utilisé pour traiter les maux de tête, les maux de gorge, les états grippaux, les douleurs dentaires, les courbatures, les douleurs menstruelles avant ou pendant les règles ou une fièvre en cas de rhume [5-6]. Cet antidouleur joue également un rôle clé dans la gestion des symptômes de maladies infectieuses (la dengue , le paludisme , le coronavirus) [7-8]. Il fait partie de la liste des médicaments essentiels édités par l'OMS [9]. Ces médicaments sont destinés à répondre aux besoins de santé de la majorité de la population, ils doivent donc être constamment disponibles, en quantité suffisante et sous une forme pharmaceutique appropriée [10].

L'acétaminophène (paracétamol), doit être d'une qualité irréprochable. Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), environ 1 médicament sur 10 en circulation dans les pays à revenu faible ou intermédiaire serait, selon les estimations, soit de qualité inférieure, soit falsifié [12]. Cette même organisation a reçu plus de 1500 signalements de cas de produits de qualité inférieure ou falsifiés (QIF) [11]. La plupart de ces signalements (42 %) provenaient d'Afrique subsaharienne, 21 % des Amériques et 21 % de la région européenne [11]. Ces produits QIF peuvent contenir une quantité excessive ou insuffisante d'ingrédients actifs, sans pour autant être fabriqués dans l'intention de tromper [12].

Les médicaments altérés peuvent avoir été de bonne qualité au moment de leur fabrication, mais se sont détériorés avec le temps, souvent en raison de conditions de stockage inadéquates. Pour garantir l'efficacité du traitement des patients, il est essentiel que tous les médicaments délivrés soient à la fois de qualité et suffisamment stables [12].

L'instabilité d'un produit pharmaceutique peut affecter l'effet thérapeutique en abaissant la dose réelle administrée au patient et peut produire des produits de dégradation toxiques [13]. Ainsi, la stabilité du médicament constitue une préoccupation majeure pour l'industrie pharmaceutique et les autorités sanitaires, dont l'objectif est de garantir que les médicaments soient délivrés aux patients sans perte de leurs propriétés thérapeutiques [13].

Compte tenu du climat chaud et humide, la stabilité des médicaments et la dégradation qui en résulte constitue un problème majeur pour le maintien de leur qualité en Afrique subsaharienne [12]. En général, une élévation de la température accélère le taux de dégradation des médicaments. Le paracétamol, en particulier, est fortement sensible à l'humidité [13].

La forme comprimée étant la plus utilisée, cette étude a été réalisée afin d'étudier la stabilité des comprimés secs de paracétamol commercialisés dans le district de Bamako, à travers des conditions de conservation accélérée, dans le but d'estimer leur capacité à maintenir leurs propriétés pharmaceutiques pendant leur durée de conservation.

Question de recherche :

Les comprimés de paracétamol commercialisés dans le district de Bamako maintiennent-ils leur stabilité et leur teneur en principe actif lorsqu'ils sont soumis à des conditions de conservation accélérée ?

OBJECTIFS

II. OBJECTIFS :

2.1. Objectif Général :

- ❖ Étudier la stabilité accélérée des spécialités à base de paracétamol commercialisées dans le district de Bamako.

2.2. Objectifs Spécifiques :

- ❖ Réaliser un échantillonnage de certaines spécialités à base de paracétamol commercialisées dans les officines de pharmacie du district de Bamako.
- ❖ Vérifier la conformité réglementaire des informations figurant sur les conditionnements primaires et secondaires.
- ❖ Évaluer les caractéristiques organoleptiques des comprimés de paracétamol avant et après étude.
- ❖ Quantifier la teneur en principe actif des échantillons dans les conditions de dégradation accélérée.

GÉNÉRALITÉS

III. GENERALITES :

3.1. Généralités sur les médicaments :

3.1.1. Définition du médicament :

Au Mali, selon l'article 34 du décret N°91-106/P-RM, on entend par médicament, toute drogue, substance, préparation, ou composition présentée comme possédant des propriétés préventives ou curatives à l'égard des maladies humaines et animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical, ou de restaurer, corriger ou modifier leur fonction organique [14].

3.1.2. Médicaments essentiels :

Ce sont des médicaments dont l'efficacité thérapeutique est prouvée par des essais cliniques, pharmacologiques et toxicologiques leur assurant des garanties de sécurité suffisantes pour satisfaire les besoins fondamentaux en matière de prévention et de traitement des maladies les plus répandues.

L'OMS définit le médicament essentiel comme un médicament sûr, fiable et qui :

- Répond au besoin sanitaire réel et courant ;
- À une efficacité thérapeutique significative ;
- Est d'une qualité satisfaisante et d'un niveau acceptable pour son prix [15].

3.1.3. Médicaments génériques :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les génériques sont « des copies des médicaments princeps tombés dans le domaine public, contenant la même quantité de principe actif et présentés sous la même forme pharmaceutique. Ces médicaments doivent être des équivalents thérapeutiques aux produits princeps (et sont de ce fait interchangeables). Ils doivent en outre présenter un avantage économique » [16].

De même, et selon le code de la santé publique (CSP) : « Spécialité générique d'une spécialité de référence, ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées ».

3.1.4. Médicament princeps :

C'est un médicament incorporant pour la première fois un principe actif isolé ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique.

C'est un médicament original et dont la conception ainsi que la commercialisation ne sont autorisées que par le détenteur du brevet (de cette substance active) seulement, et ce généralement pendant une durée de 20 ans. De même, ce médicament doit subir des essais cliniques avant l'obtention d'une autorisation de mise sur marché (AMM) [17].

3.1.5. Élément constitutif du médicament :

3.1.5.1. Définition principe actif (PA) :

Une substance dont l'activité thérapeutique a été établie et qui a fait l'objet de plusieurs études de la part des chimistes, des toxicologues et des pharmacologues. Le principe actif peut exister sous plusieurs formes cristallines ou sous la forme de dérivés tels que sels, hydrates... Le choix se fait selon le mode de l'administration et des considérations de stabilité et de biodisponibilité (la mesure de la vitesse d'absorption et de la quantité de médicament absorbée) [18].

Un principe actif est tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure et les fonctions de l'organisme humain ou animal par les moyens pharmacologiques. Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs [19].

3.1.5.2. Excipients :

Désignent tous les composants (mise à part le principe actif) qui sont présents dans un médicament ou utilisés pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe actif, ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à réguler certaines propriétés du produit à l'exemple de la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité par le patient aussi, ils facilitent la fabrication du médicament. La formulation d'un médicament comprend en général plusieurs excipients. Une des qualités principales d'un excipient est son inertie, il doit être, inerte vis-à-vis du principe actif, des matériaux de conditionnement, des autres excipients et de l'organisme auquel le médicament est destiné [19].

-Véhicule : Vecteur du PA dans les préparations liquides. Il est composé d'un ou plusieurs excipients qui assurent une consistance liquide véhiculant le PA [18].

- Base : Vecteur du PA dans les préparations solides et semi-solides. Composé d'un ou plusieurs excipients [18].

Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent :

- Diluants : Ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable.

Ce sont des poudres inertes qui peuvent être choisies dans chaque cas particulier en fonction de leurs propriétés secondaires : solubilité ou non dans l'eau, aptitude à la compression, pouvoir absorbant ou adsorbant, neutralité, acidité ou alcalinité... Ils peuvent être extrêmement divers : amidons, lactose, cellulose microcristalline, sels minéraux... [20].

- Liants ou agglutinants : Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Leur présence permet de former le grain et de réduire la force de compression. Ils sont utilisés soit à l'état sec, soit le plus souvent en solution (ou pseudo-solution) aqueuse ou alcoolique [20].

Exemple : Povidone, Gomme arabique...

- Lubrifiants : Ils jouent un triple rôle dans la fabrication des comprimés :

- Amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids (pouvoir glissant).
- Diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice (pouvoir anti-adhérent).
- Réduction des frictions entre les particules pendant la compression, ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain (pouvoir antifricition).

À ces trois rôles importants vient s'ajouter un intérêt supplémentaire des lubrifiants : ils donnent un bel aspect, brillant et non poussiéreux, aux comprimés [20].

Exemple : Talc, Stéarate de magnésium

- Délitnant ou désagrégeant : Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs. Ce sont :

- Soit des produits de solubilité différente du principe actif (hydrosolubles si le principe actif est peu soluble dans l'eau et vice versa).
- Soit des produits gonflants dans l'eau. Ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé puis l'écartement [20].

Exemple : Crospovidone, Amidon de maïs...

- Colorants : Ils sont ajoutés pour améliorer l'aspect ou pour éviter des confusions entre comprimés différents [18].

Exemple : Dioxyde de titane (E171), tartrazine (E102) ...

- Aromatisants : Leur rôle est d'atténuer les saveurs désagréables. Pour les comprimés à croquer ou à sucer, l'adjonction d'un édulcorant est souvent nécessaire [18].

Exemple : Arome vanille, menthol...

3.1.6. Classification des médicaments :

➤ Selon la forme pharmaceutique [21] :

Il existe un très grand nombre de formes pharmaceutiques, les plus usuelles sont les formes :

- **Orales** administrées par la bouche,
- **Injectables** administrées par injection,
- **Dermiques** appliquées sur la peau,
- **Inhalées** administrées par aérosols,
- **Rectales** introduites par le rectum.

Les formes orales sont les plus utilisées, elles représentent 80 % des formes pharmaceutiques ; elles incluent principalement :

- ❖ Le comprimé obtenu par compression de poudre, pour contribuer à sa bonne conservation, et éventuellement masquer un goût ;
- ❖ La gélule constituée de deux enveloppes de gélatine emboîtées qui renferment une poudre ;
- ❖ Les formes liquides (sirop, solution buvable, suspension buvable), Ce sont les formes les mieux adaptées pour les enfants, car elles sont plus faciles à avaler et peuvent permettre une adaptation des doses en fonction du poids.

➤ Selon la classe thérapeutique [22] :

Les médicaments peuvent être regroupés en différentes catégories en fonction de leur action principale sur l'organisme, telles que :

- Anesthésiques ;
- Analgésiques, Antipyrétiques, Anti-inflammatoires non stéroïdiens, antigoutteux et antirhumatismaux ;
- Antiallergiques/Anti-Anaphylactiques ;
- Antidotes/Traitement des intoxications ;
- Antiépileptiques/Anticonvulsivants ;
- Anti-infectieux ;
- Antimigraineux ;
- Antinéoplasiques-immunosuppresseurs ;
- Antiparkinsoniens ;
- Médicaments utilisés en hématologie ;
- Dérivés du sang et substituts du plasma ;
- Médicaments cardiovasculaires ;
- Médicaments utilisés en dermatologie ...

➤ Selon leur origine :

Les médicaments peuvent être divisés en plusieurs catégories, à savoir [23] :

- **Les médicaments chimiques** qui sont fabriqués à partir des substances actives d'origine chimique et via des processus industriels ;
- **Les médicaments biologiques** eux sont fabriqués à partir d'une source biologique c'est à dire des organismes vivants tels que des cellules ou des tissus vivants ;
- **Les médicaments à base de plantes ou phytothérapie** sont employés depuis longtemps dans de nombreuses civilisations. Ils contiennent en effet des substances présentant des activités thérapeutiques particuliers ;
- **Les médicaments homéopathies** sont fondés sur l'hypothèse que l'on peut lutter contre les causes d'une maladie en utilisant les composés qui provoquent des maladies à des doses infinitésimales des conditions particulières de préparation.

3.1.7. Généralité sur le paracétamol :

3.1.7.1. Historique du paracétamol :

Le nom « paracétamol » vient de la contraction de **para-acétyl-amino-phénol**. Acétaminophène quant à lui provient de N-**acétyl-para-aminophénol** [24].

Il est utilisé au quotidien pour traiter la fièvre et la douleur, a été découvert par hasard à la fin du XIX^{ème} siècle. Mais ce n'est que 60 ans plus tard que sa commercialisation débute, d'abord aux Etats-Unis, en 1955, puis en France deux ans plus tard [25].

L'histoire de sa découverte commence en 1877 lorsque Harmon Northrop Morse a réussi à synthétiser cet agent chimique à partir de la phénacétine, un autre médicament utilisé pour ses propriétés analgésiques et antipyrétiques.

Cependant, ce n'est qu'en 1948 que le paracétamol a été redécouvert par Bernard Brodie Julius Axelrod, qui ont démontré son efficacité et sa sécurité par rapport à la phénacétine.

L'importance de cette découverte réside dans le fait que la phénacétine, bien qu'efficace, présentait des effets secondaires graves, notamment des lésions rénales. Le paracétamol, en revanche, s'est révélé être une alternative plus sûre, ce qui a conduit à son adoption rapide dans le domaine médical. La synthèse du paracétamol a marqué un tournant majeur dans la pharmacologie, ouvrant la voie à des traitements plus sûrs pour la gestion de la douleur et de la fièvre. L'industrialisation de la production de paracétamol a débuté dans les années 1950, facilitant ainsi son accès au grand public. Cette période a également vu l'émergence de nombreuses formulations commerciales, rendant le médicament disponible sous diverses formes, telles que les comprimés, les sirops et les suppositoires [26].

Le paracétamol connaît alors un franc succès dans les pays anglo-saxons (première AMM en 1955 aux Etats-Unis) ; en France (AMM en 1957), se développent aussi de nombreuses spécialités en vente libre en pharmacie, il est également utilisé en association avec :

- Un analgésique morphinique et un dérivé pipéridinique (buprénorphine, ciramadol, codéine, dextropropoxyphène, morphine, ...) ;
- Un corticostéroïde (la prednisolone, la méthyl prednisone, la dexaméthasone, la bétamétasone ou un de leurs esters) ;
- Un agent anti-inflammatoire du type AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien) et en particulier dérivé d'un acide phénylcétique (le kétoprofène, l'acide niflumique, le diclofénac ou le naproxène) ;

- Un agent antiémétique soit neuroleptique d'action centrale (l'haloperidol ou la chlorpromazine ou la métopimazine) ou d'action gastro-cinétique (le métochloramide ou la dompéridone) ;
- Un agent antiépileptique (le valproate de sodium, le chlonazépam, la carbamazépine ou la phénytoïne) ;
- Un agent antidépresseur tricyclique (l'amitriptiline, l'imipramine, la chlomidamine).

Le paracétamol devient alors une médication grand publique, qui, contrairement à certains principes actifs comme l'acide acétylsalicylique, n'entraîne pas de lésions de la muqueuse gastrique et n'interfère pas avec la fonction plaquettaire et la coagulation [27].

3.1.7.2. Approche clinique et réglementaire :

L'acétaminophène également connu sous le nom de paracétamol, est l'analgésique le plus couramment pris dans le monde et est recommandé comme traitement de première intention dans les conditions douloureuses par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Il est également utilisé pour ses effets antipyrétiques, aidant à réduire la fièvre. Ce médicament a été initialement approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis en 1951 et est disponible sous diverses formes, notamment sous forme de sirop, de comprimés réguliers, de comprimés effervescents, d'injection, de suppositoire et d'autres formes. L'acétaminophène est souvent associé à d'autres médicaments dans plus de 600 médicaments contre les allergies, les médicaments contre le rhume, les somnifères, les analgésiques et d'autres produits [28]. Le paracétamol ou acétaminophène est une molécule aux propriétés analgésiques et antipyrétiques en vente libre, présent dans toutes les pharmacies familiales, souvent utilisé en automédication, et à large utilisation pédiatrique [29].

3.1.7.3. Synthèse et structure chimique :

Le paracétamol est obtenu à partir du para-aminophénol par acétylation du groupe amino (-NH₂). Au cours de cette réaction, un atome d'hydrogène du groupe amino est remplacé par un groupement acétyle (CH₃CO-) sous l'action de l'anhydride acétique [30] :

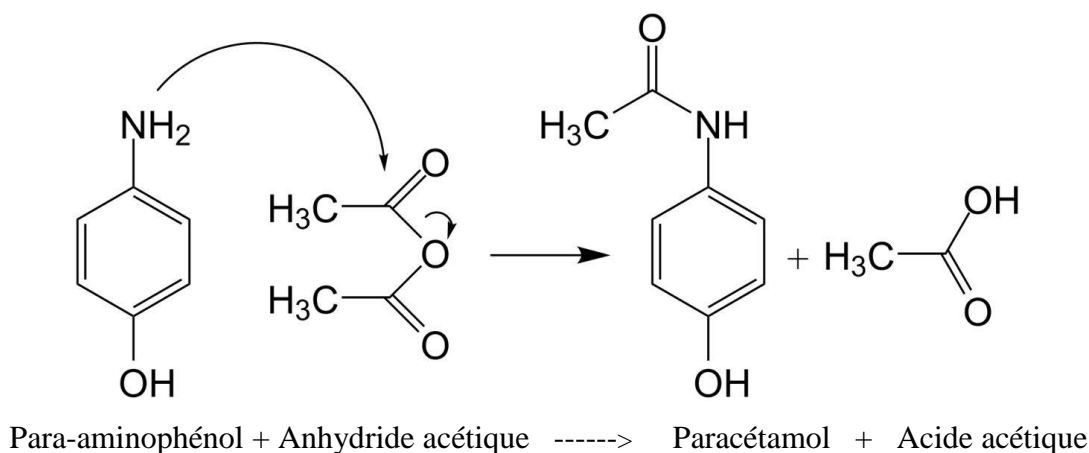


Figure 1 : Synthèse du paracétamol

Historiquement, il a été synthétisé pour la première fois par Morse en 1878, à la suite de la réduction du para-nitrophénol à l'aide d'étain en milieu acétique, conduisant au para-aminophénol, ensuite acétylé pour donner le paracétamol.

Chimiquement, il correspond au N-acétyl-para-aminophénol (NAPAP), également appelé 4-hydroxyacétanilide [24].

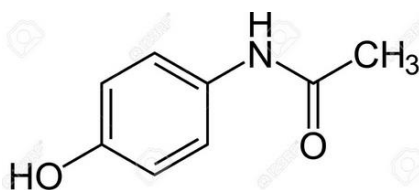


Figure 2 : Formule chimique du paracétamol.

Formule brute : $C_8H_9NO_2$

La dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'organisation mondiale de la santé (O.M.S) est « PARACETAMOL », mais au National Formulary 13 (U.S.A), figure l'appellation : « ACETAMINOPHEN ».

3.1.7.4. Propriétés physico-chimique

Le paracétamol est une poudre cristalline blanche, assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans des solvants organiques tels que l'éthanol et l'acétone, très peu soluble dans le chlorure de méthylène et dans l'éther. C'est un composé stable à température ambiante, mais sa stabilité diminue en milieu acide ou basique, les mélanges de paracétamol sont stables dans des conditions humides [31].

C'est un acide faible par sa fonction phénol qui lui confère un pKa de 9,5 à 25°C ; son point de fusion est de 168 à 172°C et son absorption dans l'ultra-violet (UV) est maximale à 240 nm [32].

3.1.7.5. Relation structure-activité

Le paracétamol est une molécule simple avec une structure composée de :

- Un cycle benzénique (aromatique à six carbones).
- Un groupe hydroxyle (-OH) en position para (4), conférant une fonction phénol.
- Un groupe acétamide (-NH-CO-CH₃) également en position para, attaché à l'azote, formant une liaison amide.

C'est une molécule appartenant au groupe des anilides, possédant un noyau commun à plusieurs composés à propriétés antipyrétiques et analgésiques.

La RSA du paracétamol repose sur la contribution de chaque groupement fonctionnel à son activité pharmacologique et sa sécurité [33].

a) Groupe hydroxyle (-OH) en position para

Le groupe -OH est essentiel pour l'effet analgésique et antipyrétique. Il permet une interaction avec le site actif de la cyclooxygénase (COX), en particulier la COX-2 dans le système nerveux central, où le paracétamol agit comme un inhibiteur faible mais sélectif. Cette interaction repose sur des liaisons hydrogène avec les résidus polaires du site enzymatique. L'acétanilide (C₆H₅NHCOCH₃, sans -OH) est moins actif et plus toxique en raison de la formation d'aniline. Il confère une polarité modérée, facilitant la solubilité et la biodisponibilité, tout en limitant la toxicité comparée à l'aniline.

b) Groupe acetamide (-NH-CO-CH₃)

Le groupe acétamide est crucial pour l'interaction avec les récepteurs et enzymes cibles. La liaison amide stabilise la molécule et réduit sa réactivité chimique, limitant la formation de métabolites toxiques comme la phénylhydroxylamine (issue de l'acétanilide). Il contribue également à la faible lipophilie, favorisant une action centrale plutôt que périphérique. Ce groupe confère une stabilité métabolique et réduit les effets secondaires hématologiques (méthémoglobinémie) observés avec l'acétanilide.

c) Position para des substituants

La disposition para des groupes -OH et -NHCOCH₃ optimise les interactions stériques et électroniques avec les cibles biologiques. Une substitution en ortho ou méta (comme dans les isomères du paracétamol) réduit drastiquement l'activité analgésique, car elle altère les liaisons hydrogène et l'ajustement au site actif de la COX. La géométrie para est essentielle pour l'efficacité et la spécificité.

d) Absence de substituants supplémentaires

La simplicité de la structure (absence de groupes alkyles ou halogènes supplémentaires) limite les métabolites toxiques à faible dose. À doses élevées, le paracétamol peut former le NAPQI (N-acéty-p-benzoquinone imine), un métabolite hépatotoxique, via le cytochrome P450 (CYP2E1), mais cela est rare à doses thérapeutiques [27].

3.1.7.6. Mécanisme d'action

Le paracétamol est une substance active qui lutte contre les fièvres (antipyrétique) et contre la douleur (antalgique). Son principal avantage est qu'il est très bien toléré par la plupart des organismes y compris chez l'enfant et la femme enceinte ou qui allaite. Il peut ainsi être utilisé en 1^{ère} intention par à presque tout le monde [34].

Le mécanisme d'action complet du paracétamol reste inconnu, un siècle après sa découverte. Cependant, il a été démontré qu'il agit principalement au niveau du système nerveux central. Selon une étude de 2006, le paracétamol agirait en inhibant au niveau central la production de prostaglandines, impliquées dans les processus de la douleur et de la fièvre, par le biais d'une action inhibitrice sur l'enzyme prostaglandine H₂ synthase (PGHS), qui comporte notamment un site actif « cyclo-oxygénase » (ou COX), cible de la majorité des AINS, et un site « peroxydase » (ou POX), sur lequel agirait le paracétamol. Le paracétamol n'aurait pas d'action directe sur le COX-1 et le COX-2, les deux formes de COX sur lesquelles agissent les AINS comme l'aspirine ou l'ibuprofène [31;35].

On soupçonne l'existence d'une nouvelle isoenzyme, le COX-3, sur laquelle agirait spécifiquement le paracétamol et qui expliquerait pourquoi le paracétamol réduit la fièvre et la douleur tout en étant dénué d'activité anti-inflammatoire et antiplaquettaire [35]. Pour l'instant, cette hypothèse n'a pas été prouvée chez l'homme.

D'autres mécanismes d'action ont été évoqués pour expliquer l'activité analgésique et antipyrétique du paracétamol. Un mécanisme d'action sérotoninergique central est suspecté depuis quelque temps.

Le paracétamol potentialiserait l'effet des neurones sérotoninergiques descendants de la moelle épinière exerçant un contrôle inhibiteur sur les voies de la douleur. Par ailleurs, le paracétamol pourrait agir en limitant la libération de Béta-endorphines [35].

3.1.7.7. Propriétés pharmacologiques

a) Propriété pharmacodynamique

Le paracétamol est un antalgique d'effet rapide. L'analgésie obtenue est comparable à celle de l'aspirine.

- C'est un antalgique de palier 1.
- C'est un antipyrétique par un mécanisme hypothalamique.
- Cette molécule ne présente pas ou très peu d'activité anti-inflammatoire même s'il serait inhibiteur de la cyclo-oxygénase.

L'incapacité du paracétamol d'exercer une activité anti-inflammatoire pourrait être attribuée au fait qu'il est seulement un faible inhibiteur de la cyclo-oxygénase en présence de fortes concentrations de peroxydes que l'on trouve dans les lésions inflammatoires. Le paracétamol possède par ailleurs des propriétés anti-oxydantes qui pourraient être à l'origine d'une réduction de l'oxydation des LDL, d'une diminution du risque cardio-vasculaire et d'un effet préventif sur la cataracte. Les conditions de l'exploitation clinique de ces propriétés restent toutefois à établir. Une activité cardioprotectrice, également mise en évidence dans des modèles d'ischémie-reperfusion myocardique, pourrait être liée aux propriétés anti-oxydantes du paracétamol [28].

b) Propriété pharmacocinétique [36]

Absorption

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 90 minutes après ingestion selon la forme pharmaceutique administrée. La biodisponibilité systémique dépend de la dose administrée et varie entre 70 et 90 %.

Distribution

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (<20 %) à des concentrations thérapeutiques habituelles mais peut augmenter en cas de surdosage.

Biotransformation

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison (environ 55 %) et la sulfoconjugaison (environ 35 %), les métabolites formés étant inactifs sur le plan pharmacologique.

Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P-450, est la N-hydroxylation, entraînant la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine). Dans les conditions normales d'utilisation du paracétamol, ce métabolite toxique, ainsi qu'un autre, le p-aminophénol, sont rapidement détoxifiés par le glutathion réduit et éliminés dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercapturique.

En revanche, lors d'intoxications massives, les quantités de ces métabolites toxiques sont augmentées.

Élimination

L'élimination est essentiellement urinaire. En général, au moins 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination varie de 1,5 à 2,5 heures.

L'effet maximal et la durée moyenne d'action (4-6 heures) sont approximativement corrélés avec la concentration plasmatique.

Variations physiopathologiques

- La demi-vie d'élimination est augmentée en cas d'atteinte hépatique ou rénale, en cas de surdosage, ainsi que chez le nouveau-né.
- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée [37].

3.1.8. Méthodes D'identification et Dosage

3.1.8.1. Identification

Plusieurs méthodes d'identification du paracétamol sont recensées et recommandées par la « Pharmacopée Européenne », dans le but de démontrer la présence réelle du paracétamol dans les différentes formes pharmaceutiques fabriquées [38].

- **Point de fusion**

Le point de fusion du paracétamol est de 168 °C à 172 °C. La procédure expliquant la conduite à tenir durant cette analyse est expliquée dans le *chapitre 2.2.14* de la pharmacopée européenne (**Annexe 1**).

- **Spectrophotométrie dans l'ultraviolet et le visible**

L'identification du paracétamol se fait selon les consignes suivantes :

Dissoudre 0,1 g de paracétamol dans du méthanol et compléter à 100,0 ml avec le même solvant. Ensuite, prélever 1,0 ml de solution et ajouter 0,5 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 10,3 g/l et compléter à 100,0 ml avec du méthanol. Enfin, protéger la solution d'une lumière vive et mesurer immédiatement l'absorbance par spectrophotométrie au maximum à 249 nm. L'absorbance spécifique du paracétamol à ce maximum est de 860 à 980.

- **Spectrophotométrie infrarouge**

La spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge se fait selon les recommandations du *chapitre 2.2.24* de la pharmacopée européenne (**Annexe 2**).

- **Colorimétrie**

Chauffer à ébullition 0,1 g de paracétamol avec 1 ml d'acide chlorhydrique pendant 3 min. Ajouter 1 ml d'eau purifiée et refroidissez dans un bain de glace. Il ne se forme aucun précipité. Ajouter 0,05 ml d'une solution de dichromate de potassium (K₂Cr₂O₇). Il se développe une coloration violette qui ne vire pas au rouge en cas de présence de paracétamol.

- **Identification d'un groupement fonctionnel**

Le paracétamol donne la réaction de l'acétyl, selon le *chapitre 2.3.1* de la pharmacopée européenne (**Annexe 3**).

3.1.8.2. Dosage

- **Méthodes titrimétriques**

Afin doser le paracétamol, il faut dissoudre 0,300 g de paracétamol dans un mélange de 10 ml d'eau purifiée et de 30 ml d'acide sulfurique dilué. Procéder ensuite à un chauffage à reflux pendant 1 h et, après refroidissement, compléter à 100,0 ml avec de l'eau purifiée. A 20,0 ml de solution, ajouter 40 ml d'eau purifiée, 40 g de glace, 15 ml d'acide chlorhydrique dilué et 0,1 ml de ferroïne. Le résultat est donné par titrage par le sulfate de cérium 0,1 M jusqu'à coloration jaune-vert [39-40].

▪ *Méthodes spectrales*

Il s'agit des spectrophotométries UV-Visible [41-43] et infrarouge plus précisément dans le proche infrarouge [44-46] .

L'identification des composés par spectroscopie infrarouge gagne en importance. L'OMS encourage de plus en plus l'utilisation des spectres infrarouges de référence (SIRR) comme alternative aux substances chimiques internationales de référence, afin d'en limiter la consommation et d'optimiser les ressources. Dans cette optique, le comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques préconise la création d'une base de données de SIRR, destinée à remplacer les substances de référence dans les tests d'identité par spectrophotométrie infrarouge. Lorsqu'un échantillon présente un spectre correspondant à celui de référence, il est considéré comme conforme à l'épreuve d'identité. Cette approche offre également un moyen efficace de détecter les contrefaçons en comparant le spectre d'un médicament suspect à celui de la référence officielle [47] .

▪ *Méthodes Chromatographiques*

La chromatographie liquide haute performance (HPLC), notamment en phase inverse, est la méthode de référence pour l'analyse du paracétamol. Plusieurs recherches ont permis de développer et de valider des techniques capables de détecter simultanément cette molécule ainsi que d'autres composés [48- 49].

3.1.9. Aspects thérapeutiques [50]

a) Indications

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

b) Contre-indications :

- Hypersensibilité au paracétamol ;
- Insuffisance hépatocellulaire.

c) Précautions d'emploi

- Prescrire une posologie minimale efficace ;
- Echelonner les prises 3 à 6 fois par jour ;
- Eviter toute prescription prolongée (plus de 10 jours pour l'effet antalgique, plus de 3 jours pour l'effet antipyrétique) ;

- N'utiliser le paracétamol qu'en complément du traitement étiologique de l'affection responsable de la douleur et/ou de l'hyperthermie ;
- Rechercher systématiquement les contre-indications du paracétamol liées au terrain présenté par le malade.

3.1.10. Toxicité du paracétamol

Le paracétamol arrive en tête de liste comme étant la molécule pharmaceutique la plus impliquée dans les intoxications [51].

Le paracétamol est habituellement un médicament très sûr, mais il n'est pas inoffensif. Pour qu'il provoque une intoxication, il faut qu'il soit ingéré à des doses plusieurs fois supérieures à celles préconisées. Ainsi, après une utilisation large en clinique du paracétamol pendant de longues années, il semble qu'il soit dépourvu d'effets cancérigène, mutagène ou tératogène. Cependant, certains auteurs continuent à étudier ce principe actif afin de prouver son innocuité absolue.

- La toxicité hépatique : dans les conditions normales d'utilisation le paracétamol est un produit bien toléré [52]. Son métabolite toxique la N-acétyl-p-benzoquinone imine peut provoquer une nécrose des hépatocytes en cas de surdosage[53].
- La toxicité rénale : de nombreuses études épidémiologiques, expérimentales et cliniques, permettent de témoigner que le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, ne présente pas de néphrotoxicité spécifique même en usage chronique [54]. Il a été cependant rapporté que le paracétamol, à dose supra-thérapeutiques, pouvait entraîner de sévères nécroses rénales chez l'homme et chez l'animal [53].

3.2. La stabilité :

3.2.1. Définition :

La stabilité d'un médicament est son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité [55].

Les études de stabilité constituent un élément clé lors du développement et de l'approbation de nouvelles substances actives pharmaceutiques et de nouveaux médicaments. Les tests garantissent que votre produit ou substance active répond aux spécifications, dans les conditions de stockage définies et pendant toute sa durée de vie [56].

3.2.2. Objectifs des études stabilités :

a) Sur le principe Actif seul :

- Déterminer la stabilité intrinsèque ;
- Déterminer les Produits de dégradation ;
- Déterminer la durée de validité et conditions de stockage ;
- Orienter le choix des méthodes de contrôle sur le produit fini ;
- Orienter les conditions d'études de stabilité du produit fini.

b) Sur le produit fini :

- Identifier les produits de dégradation provenant de l'interaction des différents composants de la formule ;
- Déterminer la durée de validité ;
- Déterminer les conditions de conservation pendant le stockage et en cours d'utilisation.

3.2.3. Facteurs influençant la stabilité [57] :

3.2.3.1. Facteurs Extrinsèques :

a) La température :

C'est le facteur de dégradation potentiel le plus actif et le plus permanent. La chaleur peut :

- Entraîner des modifications de l'état physique (dureté, viscosité, fusion des suppositoires, inversion de phase des émulsions...);
- Catalyser les réactions chimiques ;
- Entraîner le développement des micro-organismes.

Le froid peut :

- Augmenter la viscosité ;
- Sursaturation (précipitation du PA, croissance des cristaux des suspensions) ;

b) L'humidité :

Elle peut agir par :

- Hydrolyse : pénicillines Modification des caractères physiques : dureté, friabilité...
- Hydratation : en atmosphère ambiante humide, certains composés s'hydratent par reprise d'eau (glycérine) ;
- Effervescence lente ;
- Développement de micro-organismes (bactéries et moisissures).

c) L'oxygène :

L'oxydation préférentielle de certains groupements (hydroxyles, hétérocycles aromatiques, groupement diène des corps gras insaturés ...) et des vitamines.

d) La lumière :

- Une modification des caractères physiques et organoleptiques (coloration des solutions d'iodures par libération d'iode) ;
- Photo oxydation (réactions d'oxydo-réduction, réarrangement des cycles, ou dépolymérisation) ;
- Formation de radicaux libres qui vont amorcer les réactions de dégradation.

e) Autres facteurs :

La contamination microbienne pendant la fabrication Les manipulations brutales : Autoclavage, Broyage, Compression importante, les chocs et les vibrations lors du transport.

3.2.3.2. Facteurs intrinsèques :

a) Système médicamenteux et état physique du milieu :

- Les systèmes médicamenteux à entropie élevée sont moins stables (émulsions, suspensions) ;
- Les formes sèches sont le plus souvent stables par rapport aux formes liquides.

b) Interaction PA-excipients : Elles peuvent être de deux sortes :

- Interactions sans réactions chimiques directes avec les excipients mais qui peuvent être favorisées par ceux-ci. Il s'agit essentiellement de réactions d'hydrolyse, d'oxydation du PA ;
- Interactions correspondant à des réactions chimiques covalentes entre PA-excipients prévisibles par rapport à la structure chimique du PA.

c) Interaction contenu-contenant :

- Adsorption du PA ;
- La perméation ;
- Migration des composés de bas poids moléculaire du contenant vers le contenu.

d) PH et stabilité :

- Les réactions d'hydrolyses sont très souvent dépendantes du PH ;
- Chercher toujours le PH de stabilité optimale.

e) Chiralité ou épimérisation :

Due à la présence dans sa structure d'au moins un carbone asymétrique (énantiomères).

La chiralité peut entraîner une conversion d'un énantiomère à une autre suite à :

- L'interaction de la molécule avec l'un des composants de la forme (solvant, impuretés du PA) ;
- Lors de la fabrication (température, force de compression...)

Sur le plan pharmacologique : on peut avoir une diminution de l'activité pharmacologique.

f) Polymorphisme :

Modification des propriétés physicochimiques (solubilité, point de fusion...).

3.2.4. Différents types d'études de stabilité :

Les études de stabilité sont impératives pour assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques (médicaments) tout au long de leur durée de vie.

Ces études permettent de déterminer les conditions de stockage appropriées et la durée de conservation des produits [58]. Ils existent deux (2) types de stabilités :

3.2.4.1. Les études de dégradation accélérée :

Destinées à augmenter la vitesse de dégradation chimique ou physique d'un médicament en le soumettant à des conditions de stockage extrêmes dans le cas du programme officiel des études de stabilité. Cette étude est basée sur des « Essais de vieillissement accéléré » qui permettent d'évaluer la « Souffrance » du médicament selon l'expression D'ALBRAND en le soumettant à des conditions de stockage extrêmes « condition de conservation agressives » [59]. Elle repose sur les données obtenues sur la réactivité chimique du principe actif et son altérabilité. L'étude doit faire l'objet d'un protocole adapté aux particularités connues du principe actif ainsi qu'aux caractéristiques propres à la forme pharmaceutique et prendre en compte plusieurs aspects.

A titre indicatif les schémas suivants sont proposés [60] :

- Schéma 1 : 30 jours d'exposition à 50°C et 100 % d'humidité relative
- Schéma 2 : 30 jours d'exposition à 50°C et 100 % d'humidité relative suivis de quelques jours supplémentaires (3 à 10) à 70°C 100 % d'humidité relative.

3.2.4.2. Les études de stabilité en temps réel :

Étude expérimentale des caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques d'un médicament pendant sa durée de validité et d'utilisation prévue ainsi qu'au-delà, dans des conditions de stockage prévues pour le marché auquel il est destiné.

L'étude de stabilité en temps réel a été utilisée en vue de :

- Etudier l'influence des conditions de température et d'humidité différentes sur la stabilité d'un certain nombre de formulations commerciales de comprimés de paracétamol dans leur emballage original [61] ;

- Etudier la stabilité de formes sèches en milieu tropical [60] ;
- Etudier l'effet de l'humidité sur la stabilité de formulation de comprimés de paracétamol sous blister [61] .

L’OMS a défini quatre grandes zones climatiques, les fabricants devant adapter leurs études au marché visé.

Les conditions climatiques moyennes rencontrées dans ces zones ainsi que les conditions de stockage dérivées pour les études de stabilité en temps réel sont présentées dans le tableau (I) suivant :

Tableau I : Conditions de stockage pour les études de stabilité en temps réel

Zones climatiques	Conditions d’étude en temps réel	
	Températures	Hygrométries
Zone I : Climat tempéré	21°C	45% HR
Zone II : Climat méditerranéen et subtropical avec possibilité de forte humidité	25°C	60% HR
Zone III : Climat chaud et sec	30°C	35% HR
Zone IV: Climat chaud et humide	30°C	65% HR

METHODOLOGIE



IV. METHODOLOGIE

4.1. Cadre et Lieu d'étude

Cette étude a été réalisée entre Octobre 2024 et Novembre 2025. Elle s'est déroulée au sein du Laboratoire National de la Santé à Bamako (Mali), qui est un Établissement Public à caractère Scientifique et Technologique (EPST), situé à Dar-Salam.

Selon les dispositions de l'article 2 de l'Ordonnance n°00-40/P-RM du 20 septembre 2000, le rôle principal de cet organisme est d'assurer le contrôle de la qualité des médicaments, aliments, boissons et autres substances, qu'elles soient importées ou fabriquées localement au Mali, dès lors qu'elles sont destinées à un usage thérapeutique, diététique ou alimentaire, ceci dans le but de protéger la santé publique, tant humaine qu'animale.

❖ Présentation du Laboratoire National de la Santé [62]

• Situation géographique et création

Le LNS a été créé en juin 1990 par l'ordonnance N°90-34/P-RM sous le statut de service rattaché à la Direction Nationale de la Santé Publique (DNSP). Après une décennie de fonctionnement en tant que service rattaché, l'analyse de la situation du LNS a permis de déceler les difficultés causées par ce statut notamment à savoir :

- L'absence d'autonomie de gestion qui prive le LNS d'une certaine indépendance de gestion ;
- L'absence de personnalité morale qui limite largement les prises d'initiatives et les capacités d'échanges avec les institutions ayant la même vocation ;
- Les difficultés de l'État à utiliser pleinement le plateau technique du LNS dans le cadre de la formation universitaire et de la recherche scientifique.

Dans le souci de pallier ces difficultés et contraintes, le Gouvernement a décidé de l'ériger en établissement Public à caractère Scientifique et Technologique (EPST).

Ainsi l'ordonnance N° 00-040/P-RM du 20 septembre 2000 crée le LNS-EPST et le Décret N° 586/P-RM du 23 novembre 2000 fixe son organisation et ses modalités de fonctionnement.

• Mission

Le LNS-EPST a pour mission de contrôler la qualité des médicaments, des boissons, des aliments ou toutes autres substances importées ou produites en République du Mali et destinés à des fins thérapeutiques, diététiques, ou alimentaires en vue de la sauvegarde de la santé des populations humaines et animales. À ce titre, il est chargé de :

- Donner son avis technique pour l'autorisation ou l'interdiction de l'usage de tout produit; médicament, aliment, ou boisson à usage thérapeutique, diététique ou alimentaire ;
- Prélever et analyser des échantillons dans toute unité de production, d'importation, de distribution, de conservation de médicaments, eaux, boissons diverses, aliments et toutes autres substances introduites dans l'organisme humain et animal dans le but thérapeutique, nutritionnel ou autre et concourant à l'amélioration ou à la détérioration de l'état de santé de l'homme et de l'animal ;
- Participer à la formation universitaire et post universitaire ;
- Entreprendre des activités de recherche scientifique et technologique ;
- Contribuer à l'élaboration des normes et de veiller à leur application.

4.2. Type d'étude :

Il s'agissait d'une étude expérimentale, comparative et descriptive, portant sur la stabilité accélérée et le contrôle de qualité des comprimés à base de paracétamol commercialisés dans le district de Bamako.

Elle visait à apprécier la conformité des comprimés analysés par rapport aux exigences de la pharmacopée Britannique, de l'USP et de l'OMS.

4.3. Population d'étude :

La population d'étude était constituée de médicaments sous forme de comprimés classiques contenant uniquement du paracétamol comme principe actif, et disponibles dans les officines de pharmacie du district de Bamako au moment de la collecte.

Les formes combinées (paracétamol associé à d'autres principes actifs) n'ont pas été incluses.

4.4. Échantillonnage :

Au total, quinze (15) échantillons de paracétamol, incluant des spécialités de marque et des génériques, ont été sélectionnés parmi ceux commercialisés dans les officines de pharmacie du district de Bamako pendant la période d'étude. Ces spécialités se présentaient sous forme de comprimés classiques contenant 500 mg ou 1000 mg de principe actif. Le choix des échantillons s'est fondé sur leur disponibilité en officine. Pour chaque lot sélectionné, un total de 110 comprimés a été prélevé dans 4 officines de pharmacie de la Rive Gauche et 4 officines de pharmacie de la Rive Droite du district de Bamako. Ces officines de pharmacie ont été choisies de manière aléatoire. Dans notre étude un lot correspondait à un échantillon.

Tableau II : Présentation des échantillons.

CODE	DOSAGE	PRINCIPE ACTIF	Numéro de LOT	FABRICANT
A1	500MG	Paracétamol	BN0022G	Ajanta pharma
A2	1000 mg	Paracétamol	M1447	Merinal
A3	500 mg	Paracétamol	M1765	Glaxosmithkline
A4	500 mg	Paracétamol	KX010	Galenica
A5	1000 mg	Paracétamol	832	Winthrop pharma
A6	500 mg	Paracétamol	23040	Opella Healthcare
A7	500 mg	Paracétamol	B3608	Denk Pharma
A8	1000 mg	Paracétamol	K96P	BristolMyersSquibb
A9	500 mg	Paracétamol	26058	Caplin Point Labo
A10	500 mg	Paracétamol	5721	Dafra Pharma
A11	500 mg	Paracétamol	240941	HebeiJiheng(group)
A12	500 mg	Paracétamol	190824	Tongmei
A13	500 mg	Paracétamol	221108	UMPP
A14	500 mg	Paracétamol	80824	NorthChinaDAHAI
A15	500MG	Paracétamol	230641	Medilab UK

4.5. Technique de collecte des données :

Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche de collecte d'échantillons comportant les éléments suivants : origine, lieu de collecte, forme galénique, dosage, numéro de lot, nom du fabricant, la date de péremption, paramètres analytiques utilisés, méthode analytique (pharmacopées et/ou monographie interne), appareillage analytique, résultats analytiques.

4.6. Analyses des données :

Les données collectées ont été saisies et traitées à l'aide du logiciel Microsoft Excel.

Ce logiciel a permis de classer, organiser et analyser les résultats obtenus au cours de l'étude.

Les résultats ont été présentés sous forme de tableaux afin de faciliter leur interprétation et leur comparaison.

4.7. Considération éthique :

Cette étude a été élaborée sous l'autorisation et la supervision du décanat de la Faculté de Pharmacie de l'Université Kankou Moussa. Elle a été acceptée par le Laboratoire National de la Santé (LNS) où les analyses ont été effectuées.

Le respect des principes éthiques a été rigoureusement observé tout au long du travail.

Les données recueillies sont restées strictement confidentielles, et l'identité des officines de pharmacie où les échantillons ont été prélevés n'a pas été divulguée afin de préserver leur anonymat.

4.8. Matériels et équipements

4.8.1. Matériels

- Fioles jaugées (25ml ,50ml ,100ml ,1L)
- Pipettes graduées et jaugées (1ml ,2ml ,5ml, 20ml) ;
- Cylindres gradués ;
- Filtre de porosité 0.45 μm
- Mortier et pilon ;
- Bécher ;
- Erlenmeyer ;
- Papiers filtres ;

- Poires ou pro-pipette ;
- Éprouvette ;
- Entonnoir ;
- Pissette ;
- Spatule et pince ;
- Excel.

4.8.2. Equipements

- Balance électronique OHAUS 1EL-18-424 ;
- FUNKE GERBER 1EL-02-015 ;
- Bain à ultrason BRANSON 5510 ;
- Étuve Memmert ;
- Sartorius Arium Confort ;
- Appareil UV-vis Agilent Technologie Cary 60 ;
- Hotte ;
- Appareil Spectrophotométrie Infrarouge Agilent Technologie Cary 630 FTIR.

4.9. Méthodes utilisées

4.9.1. Conditions de dégradation [60]

Afin de stimuler les conditions de conservation difficiles auxquelles les médicaments peuvent être exposés au Mali, l'ensemble des échantillons de paracétamol a été conservé dans son emballage primaire (blister) puis placé dans une étuve réglée à une température constante de 50 ± 2 °C pendant 30 jours ensuite à 70°C pendant 7 jours pour les zones climatiques IV (chaudes et humides).

Par ailleurs, des flacons Erlenmeyer ouverts contenant de l'eau ont été introduits dans l'étuve afin de maintenir une atmosphère humide, approchant le niveau d'humidité souhaité ($75 \pm 5\%$). Des prélèvements ont été effectués à des intervalles réguliers pour suivre l'évolution de la stabilité du principe actif :

- J0 : prélèvement avant l'introduction des comprimés dans l'étuve
- J10 : après 10 jours d'exposition
- J20 : après 20 jours d'exposition
- J30 : après 30 jours d'exposition
- J37 : après 37 jours d'exposition

Des analyses ont été réalisées aux jours J0, J10, J20, J30 et J37 pour suivre l'évolution de la stabilité.



Figure 3 : Échantillons

4.9.2. Analyse organoleptique

A chaque point de prélèvement, les comprimés ont été observés visuellement afin de détecter d'éventuelles modifications de :

- Couleur ;
- Odeur ;
- Texture ;
- Apparence générale.

Ces éléments permettent de repérer précocement une dégradation visible.

4.9.3. Identification par spectrophotométrie infrarouge (IR)

Principe

L'identification du paracétamol a été effectuée par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), conformément aux exigences de la Pharmacopée Britannique 2025. Cette technique permet de confirmer la présence du principe actif en comparant le spectre infrarouge de l'échantillon à celui d'une substance de référence (**Annexe 4**).

Procédure opératoire

Chaque échantillon a été préalablement pulvérisé jusqu'à obtention d'une poudre fine. Une portion de cette poudre a ensuite été dissoute dans 20 ml d'acétone afin d'extraire le paracétamol. Après dissolution, la solution a été filtrée pour éliminer les particules insolubles. Le filtrat obtenu a été évaporé à sec (siccité) afin de recueillir le résidu contenant le principe actif. Ce résidu a été soigneusement séché à une température de 105 °C pendant 2h pour éliminer toute trace de solvant résiduel.

Le résidu sec a été analysé à l'aide d'un spectrophotomètre infrarouge. Le spectre obtenu a été comparé au Spectre Infrarouge de Référence du Paracétamol (RS 258). La superposition des bandes d'absorption caractéristiques a permis de vérifier l'authenticité du principe actif contenu dans chaque échantillon.



Figure 4 : Évaporation à sec



Figure 5 : Spectrophotométrie infrarouge

4.9.4. Dosage par spectrophotométrie UV-Visible

Principe

La détermination de la teneur en paracétamol dans les comprimés a été effectuée par spectrophotométrie UV-visible. Cette méthode repose sur la mesure de l'absorbance du paracétamol dissous dans une solution alcaline (hydroxyde de sodium 0,1 mol/L), à une longueur d'onde d'environ 257 nm, qui correspond à son maximum d'absorption.

Méthodologie expérimentale :

✚ Préparation de la soude à 0,1N

Étape 1 : Calcul de la masse molaire

- La soude (NaOH) possède une masse molaire de 40 g/mol.
- Une mole de NaOH correspond donc à 40 g.

Étape 2 : Détermination de la normalité

- La molarité (M) correspond au nombre de moles de soluté contenues dans un litre de la solution.
- La normalité (N) correspond au nombre d'équivalents-gramme par litre.
- Dans le cas du NaOH, chaque mole libère un seul ion hydroxyle (OH⁻)
- Le NaOH est donc une base monobasique, ce qui signifie qu'une mole correspond à un équivalent. De ce fait, la molarité est égale à la normalité :
- Ainsi, une solution 1 N de NaOH contient 40 g de NaOH par litre (40 g/L).

Étape 3 : Calcul de la masse nécessaire pour une solution 0,1 N

- La solution recherchée étant dix fois moins concentrée que la solution 1 N, la masse théorique de NaOH pur est : $m_{\text{NaOH}} = M_{\text{NaOH}} \times N = 40 \times 0,1 = 4,00 \text{ g/L}$

Étape 4 : Correction de la pureté

- Le NaOH utilisé à une pureté de 97 %.
- Pour obtenir l'équivalent de 4 g de NaOH pur, il faut peser une masse corrigée :
 $m_{\text{corrigé}} = 4,00/0,97 = 4,12\text{g}$

Étape 5 : Préparation de la solution

1. Peser avec précision 4,12 g de NaOH solide à l'aide d'une balance analytique.
2. Dissoudre la quantité pesée dans environ 500ml d'eau distillée sous agitation.

3. Transvaser la solution dans une fiole jaugée de 1 L.
4. Compléter avec de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.
5. Homogénéiser soigneusement.

Procédure opératoire :

La procédure adoptée s'inspire des recommandations de la douzième édition de la Pharmacopée Internationale :

1. Calcul de la prise d'essai de l'échantillon

Vingt (20) comprimés ont été prélevés, réduits en poudre homogène à l'aide d'un mortier. Une quantité de poudre équivalente à environ 75 mg de paracétamol a ensuite été pesée avec précision.

2. Extraction du principe actif

Cette poudre a été introduite dans un bécher contenant 25 ml d'hydroxyde de sodium à 0,1 N. Le mélange a été agité vigoureusement pendant 15 minutes pour favoriser la dissolution du principe actif. Par la suite, de l'eau distillée a été ajoutée pour obtenir un volume final de 100 ml (Solution 1).

3. Filtration et dilution

Une aliquote de 5 ml de la solution (1) a été prélevée, puis diluée jusqu'à 50 ml avec de l'eau distillée (solution 2).

4. Préparation pour lecture spectrophotométrique

Un volume de 5 ml de la solution (2) a été mélangé à 5 ml de soude (NaOH 0,1 N), puis complété avec de l'eau distillée pour obtenir un volume total de 50 ml (Solution 3).

5. Mesure de l'absorbance :

L'absorbance finale de la solution (3) ainsi préparée a été mesurée à une longueur d'onde de 257 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV, avec un mélange de soude et d'eau distillée en blanc.

Le calcul du dosage (D) se fait selon la relation suivante :

$$D = (A_{\text{ech}} / C_{\text{ech}}) \times 10 / 715 \times 100$$

A ech : Absorbance de l'échantillon

C ech : Concentration l'échantillon

715 : Concentration de référence

10 : Facteur de dilution

100 : Pour ramener le résultat en pourcentage

RESULTATS

V. RÉSULTATS

L'analyse a porté sur quinze (15) lots de comprimés de paracétamol, examinés au Service de Contrôle Qualité des Médicaments (SCQM) du Laboratoire National de la Santé (LNS). Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux ci-après.

Tableau III : Répartition selon le pays de provenance.

CODE	DOSAGE	PRINCIPE ACTIF	NUMERO de LOT	PAYS FABRICANT
A1	500 mg	Paracétamol	BN0022G	Inde
A2	1000 mg	Paracétamol	M1447	Algérie
A3	500 mg	Paracétamol	M1765	France
A4	500 mg	Paracétamol	KX010	Suisse
A5	1000 mg	Paracétamol	832	France
A6	500 mg	Paracétamol	23040	France
A7	500 mg	Paracétamol	B3608	Allemagne
A8	1000 mg	Paracétamol	K96P	France
A9	500 mg	Paracétamol	26058	Inde
A10	500 mg	Paracétamol	5721	Suisse
A11	500 mg	Paracétamol	240941	France
A12	500 mg	Paracétamol	190824	Togo
A13	500 mg	Paracétamol	221108	Mali
A14	500 mg	Paracétamol	80824	Chine
A15	500 mg	Paracétamol	230641	Inde

Tableau IV : Répartition des échantillons selon le pays provenance.

Pays provenance	Effectifs	Pourcentages (%)
Europe	8	53,33
Asie	4	26,67
Afrique	3	20
Total	15	100

La répartition des échantillons montre une prédominance des produits venant d'Europe soit (53,33%).

Tableau V : Répartition des échantillons selon l'examen visuel.

CODE	N°LOT	Nom du PA	Date de fabrication et péremption	Fabricant	Conditionnement primaire	Aspect et intégrité physique
A1	BN0022G	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
A2	M1447	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
A3	M1765	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
A4	KX010	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
A5	832	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
A6	23040	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
A7	B3608	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
A8	K96P	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
A9	26058	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
A10	5721	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
A11	240941	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
A12	190824	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
A13	221108	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
A14	80824	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
A15	230641	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

L'examen visuel n'a révélé aucune anomalie ; l'ensemble des échantillons était conforme aux caractéristiques attendues.

Tableau VI : Identification du paracétamol par spectroscopie infrarouge.

CODE	Interprétation
A1	Conforme
A2	Conforme
A3	Conforme
A4	Conforme
A5	Conforme
A6	Conforme
A7	Conforme
A8	Conforme
A9	Conforme
A10	Conforme
A11	Conforme
A12	Conforme
A13	Conforme
A14	Conforme
A15	Conforme

Les échantillons analysés présentaient des spectres infrarouges superposables à celui du paracétamol de référence (Standard), traduisant une indication conforme du principe actif.

Tableau VII : Caractéristiques organoleptiques à J-0.

CODE	Couleur	Odeur	Forme	Emballages
A1	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A2	Blanc	Non caractéristique	Oblongue	Conforme
A3	Blanc	Non caractéristique	Oblongue	Conforme
A4	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A5	Blanc	Non caractéristique	Oblongue	Conforme
A6	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A7	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A8	Blanc	Non caractéristique	Oblongue	Conforme
A9	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A10	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A11	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A12	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A13	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A14	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A15	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme

Aucune altération des propriétés organoleptiques des échantillons n'a été détectée.

Tableau VIII : Caractéristiques organoleptiques à J-10.

CODE	Couleur	Odeur	Forme	Emballages
A1	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A2	Blanc	Non caractéristique	Oblongue	Conforme
A3	Blanc	Non caractéristique	Oblongue	Conforme
A4	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A5	Blanc	Non caractéristique	Oblongue	Conforme
A6	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A7	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A8	Blanc	Non caractéristique	Oblongue	Conforme
A9	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A10	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A11	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A12	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A13	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A14	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A15	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme

Les échantillons ont conservé leurs caractéristiques organoleptiques, sans altération.

Tableau IX : Caractéristiques organoleptiques à J-20.

CODE	Couleur	Odeur	Forme	Emballages
A1	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A2	Blanc	Non caractéristique	Oblongue	Conforme
A3	Blanc	Non caractéristique	Oblongue	Conforme
A4	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A5	Blanc	Non caractéristique	Oblongue	Conforme
A6	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A7	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A8	Blanc	Non caractéristique	Oblongue	Conforme
A9	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A10	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A11	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A12	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A13	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A14	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A15	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme

Aucun changement des propriétés organoleptiques des échantillons n'a été noté à J-20.

Tableau X : Caractéristiques organoleptiques à J-30.

CODE	Couleur	Odeur	Forme	Emballages
A1	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A2	Blanc	Non caractéristique	Oblongue	Conforme
A3	Blanc	Non caractéristique	Oblongue	Conforme
A4	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A5	Blanc	Non caractéristique	Oblongue	Conforme
A6	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A7	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A8	Blanc	Caractéristique	Oblongue	Conforme
A9	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A10	Blanc	Caractéristique	Rond	Conforme
A11	Blanc	Caractéristique	Rond	Conforme
A12	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A13	Blanc	Caractéristique	Rond	Conforme
A14	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A15	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme

La majorité des échantillons n'a présenté aucune altération organoleptique. Toutefois, un léger changement d'odeur a été observé pour les quatre échantillons A8, A10, A11 et A13.

Tableau XI : Caractéristiques organoleptiques à J-37.

CODE	Couleur	Odeur	Forme	Emballages
A1	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A2	Blanc	Non caractéristique	Oblongue	Conforme
A3	Blanc	Non caractéristique	Oblongue	Conforme
A4	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A5	Blanc	Non caractéristique	Oblongue	Non Conforme
A6	Blanc	Caractéristique	Rond	Non Conforme
A7	Blanc	Non caractéristique	Rond	Non Conforme
A8	Blanc	Caractéristique	Oblongue	Conforme
A9	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A10	Blanc	Caractéristique	Rond	Non Conforme
A11	Blanc	Caractéristique	Rond	Conforme
A12	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A13	Blanc	Caractéristique	Rond	Conforme
A14	Blanc	Non caractéristique	Rond	Conforme
A15	Blanc	Non caractéristique	Rond	Non Conforme

A J-37, un changement d'odeur a été noté pour les échantillons A6, A8, A10, A11 et A13. Des non-conformités d'emballage ont également été relevées pour les échantillons A5, A6, A7, A10 et A15.

Tableau XII : Teneur en paracétamol en pourcentage.

CODE	DSG J-0	DSG J-10	DSG J-20	DSG J-30	DSG J-37
A1	104,5034965	102,6038426	101,74359	98,0059453	97,47319
A2	103,011655	100,8241858	98,1818182	97,6142275	95,55245
A3	103,6083916	102,9944222	102,917018	100,858521	100,0195
A4	104,4662005	103,8267936	99,815506	99,3379953	95,01409
A5	102,8867133	102,8487577	100,986174	96,8951049	95,08625
A6	104,7645688	103,2923873	101,969297	100,643357	95,12209
A7	104,969697	104,1353983	102,809863	102,675991	99,78555
A8	100,6247086	99,52545804	99,0256074	96,4732093	95,06481
A9	102,8811189	102,8759046	99,2104075	99,0769231	95,01166
A10	85,40792541	84,92313705	83,8454381	83,3752914	82,46154
A11	100,1025641	98,91389977	97,575975	97,4358974	96,97639
A12	103,2913753	102,9071885	102,582751	101,986014	100,1026
A13	103,0675991	101,9153146	100,344988	99,95338	95,04895
A14	102,5081585	100,9799565	98,6741019	96,3257901	96,27002
A15	98,66666667	98,49252656	97,3159923	96,8808258	96,29837

L'ensemble des résultats obtenus montrait que les teneurs en principe actif restaient comprises entre 95% et 105% tout au long de l'étude. Ainsi, tous les échantillons analysés demeuraient conformes aux spécifications de la Pharmacopée Britannique malgré une légère diminution progressive au cours du temps à l'exception de l'échantillon A10 qui présentait une non-conformité dès J-0 et qui l'avait conservée au cours du suivi.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Notre étude avait pour objectif d'étudier la stabilité accélérée des comprimés de paracétamol commercialisés dans les officines de pharmacie du district de Bamako, en simulant des conditions extrêmes de conservation. Quinze échantillons ont été analysés et conservés à 50 °C pendant 30 jours, puis à 70 °C jusqu'au 37^e jour.

Les résultats obtenus montrent que la quasi-totalité des échantillons présentaient initialement une teneur conforme en principe actif, conformément aux normes de la Pharmacopée Britannique (95–105 %).

Ce constat traduit une qualité pharmaceutique satisfaisante des comprimés de paracétamol au moment de leur mise sur le marché. Toutefois, des particularités observées, notamment la non-conformité d'un lot, méritent une attention particulière.

La confrontation de ces résultats avec d'autres travaux menés dans des contextes similaires permet de situer notre étude dans un cadre plus large, tout en soulignant les spécificités du marché pharmaceutique malien.

6.1. Limites de l'étude

Comme tout travail expérimental, la présente étude comporte certaines limites qu'il convient de préciser afin de mieux situer la portée des résultats obtenus :

- **Nombre restreint d'échantillons** : bien qu'il ait été initialement prévu d'analyser 30 lots (soit deux par spécialité), le plan expérimental a été réduit à 15 échantillons. Cette limitation est liée à la nécessité d'effectuer les analyses dans un délai de 24h, afin de limiter la variabilité liée à des analyses effectuées à des moments différents.
- **Forme galénique unique** : notre étude s'est limitée aux comprimés secs de paracétamol, qui constituent cependant la forme la plus prescrite et la plus disponible dans les officines du district de Bamako. Ce choix, justifié par leur large utilisation et leur accessibilité, ne permet toutefois pas d'extrapoler nos résultats aux autres formes pharmaceutiques (sirops, comprimés effervescents, suppositoires).
- **Les limites expérimentales** : le taux d'humidité relative a été seulement approché à l'aide de flacons d'eau, sans contrôle instrumentale, et aucun dosage des impuretés n'a pu être réalisé en raison du manque de réactifs.

6.2. Analyse générale des résultats

L'étude a porté sur quinze (15) lots de comprimés de paracétamol, dont la majorité provenait d'Europe (53,33 %) et d'Asie (26,67 %), ce qui illustre la forte dépendance du marché malien vis-à-vis des importations.

Cette situation reflète également la réalité économique locale : la capacité financière limitée des consommateurs oriente davantage vers les médicaments génériques (DCI), généralement moins coûteux et majoritairement produits à l'étranger plutôt que vers des spécialités princeps plus onéreuses. Une tendance similaire a été rapportée dans la thèse de Fouad A. (2021) portant sur la metformine, où la majorité des échantillons étaient des DCI et provenaient principalement d'Inde, confirmant le rôle prépondérant l'importance des génériques dans l'approvisionnement pharmaceutique des pays à revenu faible et intermédiaire [63].

6.3. Résultats organoleptiques

La majorité des échantillons ont conservé leurs caractéristiques organoleptiques (couleur, forme, aspect) tout au long du suivi, ce qui reflétait l'efficacité du conditionnement primaire (blisters). Cependant, des modifications de l'odeur ont été observées pour certains lots :

- 4 échantillons (A8, A10, A11 et A13) à J-30,
- 5 échantillons (A6, A8, A10, A11 et A13) à J-37.

Ces observations suggéraient que, bien que la plupart des comprimés soient restés stables, certains présentaient des signes précoces de dégradation olfactive sous conditions de stress thermique.

Ces résultats étaient partiellement concordants avec ceux rapportés par Prisca A. (2016), qui avait montré que le paracétamol conditionné en blister conservait ses propriétés physiques et organoleptiques après exposition prolongée à des conditions de chaleur et d'humidité, soulignant l'importance du conditionnement primaire dans la protection des médicaments [64].

6.4. Teneur en principe actif

La majorité des échantillons ont présenté une teneur en paracétamol comprise entre 95% et 105%, seuil conforme aux normes de la Pharmacopée Britanniques. Une légère diminution progressive avait été observée au fil du temps, traduisant l'effet cumulatif de la chaleur et de l'humidité. Ce phénomène de dégradation était cohérent avec les observations de Gilpin RK. (2004), qui avait montré que l'acétaminophène subissait une dégradation thermique visible lors d'études accélérées [65].

L'exception notable était représentée par la spécialité A10, dont la teneur initiale (85,4 %) était déjà inférieure à la norme dès J0. Cette non-conformité dès le départ suggérait :

- un problème de fabrication lié au sous-dosage en principe actif ;
- ou une dégradation précoce due à des excipients ou un conditionnement inadapté.

Une étude menée en Tanzanie par Risha et al. (2008), avait révélé que 12 % des lots de paracétamol testés étaient non conformes dès l'acquisition, soulignant que ce problème n'était pas isolé et représentait un risque réel pour la santé publique [66].

6.5. Comparaison avec d'autres études

Les résultats obtenus au cours de notre étude sont comparables à ceux rapportés par d'autres auteurs ayant travaillé sur le paracétamol et sur la qualité des médicaments commercialisés dans la sous-région.

Au Mali, plusieurs travaux ont été menés sur le contrôle de qualité du paracétamol.

Une étude réalisée par Keita OL. (1996), sur vingt-trois lots de comprimés de paracétamol avait montré que 91,3% des échantillons étaient conformes aux normes de la Pharmacopée et 8,7 % non conformes [67]. Ces résultats sont proches des nôtres, où la majorité des échantillons ont satisfait aux exigences, à l'exception d'un seul lot non conforme dès le début de l'étude.

De même, Diallo M. (2023), dans son travail intitulé « Évaluation de la qualité de certains médicaments interchangeables au Mali », n'avait relevé aucun cas de non-conformité pour le paracétamol parmi les échantillons analysés [68].

Par ailleurs, Togola N. (2009), dans son étude sur la stabilité des comprimés de paracétamol et de chloramphénicol sous blister, avait mis en évidence l'importance du conditionnement sur la conservation du principe actif. Les résultats obtenus ont montré que les comprimés de paracétamol demeuraient stables sous des conditions de stockage contrôlées, ce qui rejoint nos observations [69].

Enfin, une étude réalisée à l'UMPP-SA par Sidibé C. (2024), sur le dosage du paracétamol comprimé 500 mg avait également confirmé la conformité des lots analysés et la bonne qualité des matières premières utilisées [70].

Dans la sous-région, une étude conduite à Freetown (Sierra Leone) par Vandy L., et al (2024), sur la qualité physicochimique de plusieurs marques de comprimés de paracétamol avait montré un taux de conformité élevé, bien que certaines marques présentaient des variations [71].

Ces résultats corroborent les nôtres et confirment que la qualité du paracétamol reste globalement satisfaisante sur le marché Ouest-Africain, malgré la présence ponctuelle de lots non conformes.

Ainsi, nos résultats s'accordent globalement avec ceux obtenus par d'autres auteurs. Les légères différences observées peuvent être dues à la qualité du conditionnement, aux méthodes de fabrication, ou encore aux conditions de stockage des médicaments dans les officines.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

VII. CONCLUSION

Cette étude de stabilité accélérée a montré que la grande majorité des comprimés de paracétamol commercialisés dans le district de Bamako étaient chimiquement stables, conformes et adaptés à la dispensation pharmaceutique, malgré l'exposition à des conditions climatiques de stress. Toutefois, la mise en évidence d'une spécialité non conforme (A10) rappelle que des variations existent selon les fabricants et que la qualité du conditionnement et de la fabrication joue un rôle déterminant dans la stabilité du médicament.

Ces résultats soulignent l'importance d'un contrôle régulier et rigoureux de la qualité des médicaments essentiels ainsi que du respect des bonnes pratiques de stockage, afin de garantir la sécurité et l'efficacité thérapeutique pour les patients.

Des travaux complémentaires pourraient être menés en se basant sur les lignes directrices de l'ICH, en prolongeant la durée de l'étude de stabilité accélérée à trois ou six mois, conformément aux recommandations internationales, pour mieux apprécier l'évolution du médicament dans le temps.

VIII. RECOMMANDATIONS :

Au terme de ce travail, nous formulons les recommandations suivantes :

1. AU LNS

- Mettre en place des études de stabilité en temps réel adaptées aux conditions climatiques du Mali (Zone IVb) pour vérifier les allégations des fabricants.
- Acquérir les réactifs pour réaliser le dosage des principaux produits de dégradation.
- Étendre l'étude à d'autres formes galéniques de paracétamol et à d'autres principes actifs sensibles aux conditions climatiques.

2. AUX FABRICANTS

- Utiliser des conditionnements primaires plus résistants à l'humidité (blisters, aluminium-aluminium, flacons hermétiques).

3. AUX PHARMACIENS ET DISTRIBUTEURS

- Veiller au respect strict des conditions de stockage (température, hygrométrie, protection contre la lumière).
- Sensibiliser les patients sur l'importance de conserver les médicaments à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

REFERENCES

IX. REFERENCES :

1. Seirafi M, Iten A, Hadengue A. Paracétamol: toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque. Rev Med Suisse. 17 oct 2007 [cité 7 oct 2024];129:2345-9. Disponible à: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2007/paracetamol-toxicite-hepatique-aux-doses-therapeutiques-et-populations-a-risque>
2. Bannwarth B, Péhourcq F. Bases pharmacologiques de l'emploi du paracétamol: aspects pharmacocinetiques et pharmacodynamiques. | EBSCOhost. Vol. 63. 2003 [cité 11 oct 2024]. p. 5. Disponible à: <https://openurl.ebsco.com/contentitem>
3. VIDAL. Première analyse sur 10 ans de l'évolution de l'utilisation des antalgiques en France. [cité 3 déc 2024]. Disponible à: <https://www.vidal.fr/actualites/22617-premiere-analyse-sur-10-ans-de-l-evolution-de-l-utilisation-des-antalgiques-en-france.html>
4. Fellah N, Nejmi M, Rais H, Hadjiat Y, Serrie A. Accès aux analgésiques opioïdes pour les douleurs cancéreuses : des inégalités majeures – la situation en Afrique. Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement. 1 juin 2017 [cité 30 oct 2024];18(3):127-39. Disponible à: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1624568717300719>
5. VIDAL. Bien utiliser le paracétamol-aspirine-Ains [cité 1 déc 2024]. Disponible à [/https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains/pamoracetal.html](https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains/pamoracetal.html)
6. ANSM. Actualité - Savez-vous bien utiliser le paracétamol contre la douleur et la fièvre ? [cité 2 déc 2024]. Disponible à: <https://ansm.sante.fr/actualites/savez-vous-bien-utiliser-le-paracetamol-contre-la-douleur-et-la-fievre>
7. Organisation Mondiale de la Santé. Coronavirus : cas de fièvre et de douleur | AFMPS. [cité 2 déc 2024]. Disponible à: https://www.afmps.be/fr/news/coronavirus_
8. Organisation Mondiale de la Santé. Dengue et dengue sévère. [cité 2 déc 2024]. Disponible à: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
9. Organisation Mondiale de la Santé. Médicaments essentiels : un concept [cité 15 oct 2024]. Disponible à: <https://www.prescrire.org/Fr/2/100/47938/0/PositionDetails.aspx>
10. Organisation Mondiale de la Santé. L' utilisation des médicaments essentiels: neuvième rapport du comité OMS d'experts ; <https://iris.who.int/>
11. OMS. Dans les pays en développement, 1 médicament sur 10 est de qualité inférieure ou falsifié. [cité 7 oct 2024]. Disponible à: <https://www.who.int/fr/news/item/28-11-2017-1-in-10-medical-products-in-developing-countries-is-substandard-or-falsified>

12. Springer Nature, Décembre 2014, Volume 13, article number 474 Quality and stability of artemether-lumefantrine stored under ambient conditions in rural Mali. [cité 12 oct 2024]. Disponible à : <https://link.springer.com/article/10.1186/1475-2875-13-474>
13. Hamed Almurisi S, AL-Japairai K, Alshammari F, Alheibshy F, Sammour RMF, Doolaanea Stability of Paracetamol Instant Jelly for Reconstitution: Impact of Packaging, Temperature and Humidity. Gels [Internet]. 25 févr 2022 [cité 28 sept 2024];8(3):144. Disponible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8950020/>
14. Santé Gouv. L'accès aux. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. Qu'est-ce qu'un médicament ? [cité 6 déc 2024]. Disponible à: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article>.
15. OMS. Substandard and falsified medical products. [cité 19 juill 2025]. Disponible à: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical>.
16. UNAIDS. Guide sur l'accès aux traitements liés au VIH/SIDA Recueil d'informations, d'outils et de références à l'intention des ONG, des organisations communautaires (OC) et des groupes de PVS. <https://www.unaids.org/sites/default/files>
17. Bing. MAMERI Asmaa, SEKHANE Houria, Sciences biologiques. Université des frères Mentouri Constantine 1, CONSTANTINE, 2016. [16].OMS, Mondialisation et accès aux médicaments-série « Economie de la santé et médicament » No.007 (1999 ; 118pages). [cité 19 juill 2025]. Disponible à : <https://www.bing.com/search> « Techniques d'analyse et contrôle qualité microbiologique et physico-chimique d'un produit pharmaceutique ».
18. Le Hir A, Chaumeil JC, Brossard D. 1 - Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication. Dans : Le Hir A, Chaumeil JC, Brossard D, éditeurs. Pharmacie galénique (Neuvième Édition). Paris: Elsevier Masson; 2009 [cité 19 juill 2025]. p. 1-35. Disponible à : <https://www.sciencedirect.com/science/article>
19. Le Hir A, Chaumeil JC, Brossard D. 2 - Excipients et matériaux de conditionnement. Dans: Le Hir A, Chaumeil JC, Brossard D, éditeurs. Pharmacie galénique (Neuvième Édition). Paris: Elsevier Masson; 2009 [cité 19 juill 2025]. p. 36-117. Disponible à: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294612046000027>
20. Le Hir A, Chaumeil JC, Brossard D. Chapitre 3 - Opérations pharmaceutiques. Dans: Le Hir A, Chaumeil JC, Brossard D, éditeurs. Pharmacie galénique (Neuvième Édition). Paris: Elsevier Masson; 2009 [cité 19 juill 2025]. p. 118-225. Disponible à: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294612046000039>
21. VIDAL. Les différentes formes de médicaments. [cité 6 déc 2024]. Disponible à: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formes-medicament.html>

22. OMS. liste-nationale-des-medicaments-essentiels-2020_0.pdf. [cité 6 déc 2024].
Disponible à: https://www.paho.org/sites/default/files/liste-nationale-des-medicaments-essentiels-2020_0.pdf
23. Educmac. Classification des medicaments.pdf. [cité 6 déc 2024]. Disponible à:
http://mediatheque.accesmad.org/educmad/pluginfile.php/57420/mod_resource/content/1/Classification%20des%20medicaments.pdf
24. Société Chimique de France (SCF). Paracétamol-Produits. [cité 22 oct 2025]. Disponible à: <https://new.societechimiquedefrance.fr/produits/paracetamol/>
25. Pharma services. L’histoire du paracétamol. [cité 13 déc 2024]. Disponible à:
<https://www.pharmaservices.fr/blog/l-histoire-du-paracetamol-b1213.html>
26. Uscategui DREG; Dr Rafael Eugenio González. Histoire et Utilisation du Paracétamol en Médecine. [cité 28 nov 2024]. Disponible à:
<https://www.pharmacieduconservatoire.com/blog/histoire-et-utilisation-du-paracetamol-en-medecine.html>
27. Driad Y. Stabilité du paracétamol: application à un sachet produit en industrie pharmaceutique.
28. PubChem. Acétaminophène. Food and Drug Administration [cité 7 oct 2024]. Disponible à: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih>.
29. Collège National de Pharmacologie Médicale. Paracétamol. Synthèse, formule chimique [cité 15 oct 2024]. Disponible à: <https://pharmacomedicale.org/medicaments>.
30. Hinz B, Brune K. Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern? *Ann Rheum Dis.* janv 2012;71(1):20-5.
31. Lelivrescolaire. TP C12 Synthèse du paracétamol ML.pdf. [cité 6 déc 2024]. Disponible à: <https://www.lelivrescolaire.fr>
32. Rédaction L. Umvie. Paracétamol molécule : propriétés, utilisations et effets. 2023 [cité 15 déc 2024]. Disponible à: <https://umvie.com/paracetamol-molecule-proprietes-utilisations/>
33. DrugBank. Acetaminophen. Propriétés physico-chimique [cité 15 déc 2024]. Disponible à: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00316>
34. Rédacteur. Sciences et Avenir. Le mécanisme du paracétamol mieux compris. 2014 [cité 15 déc 2024]. Disponible à: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/le-mecanisme-du-paracetamol-mieux-compris_19093
35. Techno-Science.net. Paracétamol - Mécanisme d’action et devenir dans l’organisme. Disponible à: <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Paracetamol-page-3.html>

36. Édition professionnelle du Manuel MSD. Revue générale de la pharmacocinétique - Pharmacologie clinique. [cité 9 janv 2025] Disponible à: <https://www.msmanuals.com/fr>
37. 123Dok. Pharmacocinétique du paracétamol - Présentation générale du paracétamol. [cité 9 janv 2025]. Disponible à: <https://123dok.net/article/pharmacocin%C3%A9tique>
38. Société Française d’Ethnopharmacologie. 5ème édition de la Pharmacopée européenne [cité 23 févr 2025]. Disponible à: <http://www.ethnopharmacologia.org/bibliotheque-ethnopharmacologie/5eme-edition-de-la-pharmacopee-europeenne/>
39. USP 32–NF 27 | USP-NF. Dosage acétaminophèn [cité 1 mars 2025]. Disponible à: <https://www.uspnf.com/official-text/proposal-statuscommentary/usp-32-nf-27>
40. Studocu. Pharmacopée européenne index français 10. [cité 1 mars 2025]. Disponible à: <https://www.studocu.com/fr/document/universite-daix-marseille/chimie-10-4/14296724>
41. Sawant R, Bhangale L, Joshi R, Lanke P. Validated spectrophotometric methods for simultaneous estimation of Paracetamol, Domperidone and Tramadol HCl in pure and tablet dosage form. *J Chem Metro*. 1 janv 2010;4:1-21.
42. Lakshmi K.S, Tintu. T. Simultaneous spectrophotometric estimation of paracetamol and lornoxicam in tablet dosage form. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* Vol 2, Issue 4, (2010) 2 (4). [cité 7 mars 2025]. Disponible à: <https://www.bing.com/search?pglt=299&q=Lakshmi+K.S%2C+Tintu.+T.+Simultaneous>
43. Sivasubramanian I. Simultaneous spectrophotometric estimation of paracetamol and lornoxicam in tablet dosage form. 2(4). Disponible à: <https://innovareacademics.in/journal/ijpps/Vol2Issue4/766.pdf>
44. Eustaquio A et al. Quantification of paracetamol in intact tablets using near-infrared transmittance spectroscopy. *Analyst*. 1 janv 1998 [cité 7 mars 2025];123(11):2303-6. Disponible a: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/1998/an/a804528c>
45. Trafford AD et al. A rapid quantitative assay of intact paracetamol tablets by reflectance near-infrared spectroscopy. *Analyst*. 1 janv 1999 [cité 7 mars 2025];124(2):163-7. Disponible à: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/1999/an/a806629i>
46. Moffat AC, Trafford AD, Jee RD, Graham P. Meeting the International Conference on Harmonisation’s Guidelines on Validation of Analytical Procedures: quantification as exemplified by a near-infrared reflectance assay of paracetamol in intact tablets. *Analyst*. juill 2000;125(7):1341-51.
47. WHO_TRS_704_fre.pdf. Spectrophotométrie UV [cité 7 mars 2025]. Disponible à: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/38703/WHO_TRS_704_fre.pdf?sequence=1

48. Gharge D, Dhabale P. Simultaneous Estimation of Nimesulide and Paracetamol in Solid Dosage Form by Rp-Hplc Method.
49. Havaladar FH, Vairal DL. Simultaneous Determination of Paracetamol, Aspirine, and Cetirizine in the Pharmaceutical Dosage Form. *Journal of Chemistry*. janv 2010 [cité 13 mars 2025];7(S1). Disponible à: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2010/241876>
50. Passeportsante;2024. Paracétamol : Aspects [cité 2 déc 2024]. Disponible à: <https://medicaments.passeportsante.net/principes-actifs/paracetamol>
51. National Poisons Information Service - Annual Report 2010/2011. Disponible à: <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/>
52. Dart RC, Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy*. sept 2007;27(9):1219-30.
53. Lawrence J, Moore E, Port L, Danchin M, Connell T. Paracetamol as a risk factor for allergic disorders. *Lancet*. 10 janv 2009;373(9658):119; author reply 120-121.
54. Graham GG, Graham RI, Day RO. Comparative analgesia, cardiovascular and renal effects of celecoxib, rofecoxib and acetaminophen (paracetamol). *Curr Pharm Des*. 2002;8(12):1063-75.
55. Organization WH. Comité OMS d' experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques [réuni à Genève du 28 novembre au 3 décembre 1988] : trente et unième rapport.[cité 15 mars 2025]. Disponible à: <https://iris.who.int/handle/10665/37586>
56. UFAG Laboratorien AG. Études de stabilité [cité 15 mars 2025]. Disponible à: <https://www.ufag-laboratorien.ch/fr/analyses-pharmaceutiques/tests-de-stabilite/>
57. Fonzo-Christe Dc, Guignard Db. Stabilité Et Conservation Des Médicaments.
58. Directives ICH: Stabilité et Durée de Conservation | Metropack. [cité 21 mars 2025]. Disponible à: <https://www.metropack.fr/normes/ich/etude-de-stabilite-selon-la-norme-ich>
59. Lagrange F. Déconditionnement et stabilité des formes orales sèches solides. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 1 nov 2010 [cité 21 avr 2025];68(6):332-58. Disponible à: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003450910001331>
60. Unit WHOP. Accelerated stability studies of widely used pharmaceutical substances under simulated tropical conditions. 1986 [cité 15 oct 2024]; Disponible à: <https://iris.who.int/handle/10665/61480>
61. Ahmad I, Shaikh RH. Stability of paracetamol in packaged tablet formulations. *Pak J Pharm Sci*. juill 1993;6(2):37-45.
62. Bing. National health laboratory [cité 22 oct 2025]. Inssantemali org. Disponible à: <https://www.bing.com/search?form=ANLKDR&q=Inssantemali org>

63. Fouad A. CONTROLE DE QUALITE DES MEDICAMENTS ANTIDIABETIQUES ORAUX: CAS DE METFORMINE, Mali Thèse de Pharmacie,UKM,2024. [cité 31 oct 2025]. Disponible à: <https://univ-km.ml/these-de-pharmacie/>
64. Prisca A. - Evaluation de la qualité des médicaments à base de.pdf . [cité 7 oct 2024]. Disponible à: <https://www.beep.ird.fr/collect/pha/index/assoc/1746-16/1746-16.pdf>
65. Gilpin RK. Studies of the Thermal Degradation of Acetaminophen Using a Conventional HPLC Approach and Electrospray Ionization-Mass Spectrometry | Journal of Chromatographic Science | Oxford Academic. [cité 14 oct 2025]. Disponible à: <https://academic.oup.com/chromsci/article-abstract/42/1/15/384599>
66. Risha PG, Shewiyo D, Msami A, Masuki G, Vergote G, Vervaeck C, et al. In vitro evaluation of the quality of essential drugs on the Tanzanian market. Tropical Medicine & International Health [Internet]. 2002 [cité 14 oct 2025];7(8):701-7. Disponible à: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-3156.2002.00937.x>
67. Keita OL. Contribution à l'étude de conformité de certains médicaments à base de paracétamol vendus au Mali [Internet] [thesis]. Université de Bamako; 1996 [cité 14 oct 2025]. Disponible à: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/7370>
68. Diallo M. Evaluation de la qualité de certains médicaments interchangeableables au Mali. [Thesis]. USTTB; 2023 [cité 14 oct 2025]. Disponible à: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/13449>
69. Togola N. Etude de Stabilité des comprimés sous Blister de l'UMPP cas du paracétamol et du chloramphénicol [Internet] [thesis]. Université de Bamako; 2009 [cité 28 nov 2024]. Disponible à: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/7072>
70. Sidibé C. Evaluation de la qualité du para-acétylaminophénol, l'amidon de maïs et dosage du paracétamol comprimé 500 mg à L'UMPP-SA. [Internet] [Thesis]. USTTB; 2024 [cité 14 oct 2025]. Disponible à: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/14073>
71. Vandy A, Conteh E, Lahai M, Kolipha-Kamara M, Marah M, Marah F, et al. Physicochemical quality assessment of various brands of paracetamol tablets sold in Freetown Municipality. Heliyon. 2 févr 2024 [cité 14 oct 2025];10(3):e25502. Disponible à: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC108652>

ANNEXES

ANNEXE 1

Point de fusion : méthode au tube capillaire

Le point de fusion déterminé par la méthode au tube capillaire correspond à la température à laquelle la dernière particule solide de substance introduite dans un tube en colonne compacte passe à l'état liquide. Si la monographie le prescrit, le même appareil et la même méthode seront utilisés dans la détermination d'autres facteurs tels que la formation du ménisque ou l'intervalle de fusion, qui caractérisent le comportement de fusion d'une substance.

L'appareillage est constitué par :

- un vase en verre approprié renfermant le liquide du bain (par exemple : eau, paraffine liquide ou huile de silicone) et un dispositif de chauffage approprié ;
- un dispositif d'agitation mécanique convenable assurant une uniformité de la température du bain ;
- un thermomètre adéquat gradué à intervalles ne dépassant pas 0,5 °C muni d'une marque d'immersion. La gamme de températures visible du thermomètre n'est pas supérieure à 100 °C
- des tubes capillaires en verre à haute résistance thermique et exempt d'alcali, d'un diamètre intérieur de 0,9 mm à 1,1 mm, à paroi d'une épaisseur de 0,10 mm à 0,15 mm, scellés à une extrémité.

Mode opératoire :

- ❖ Sauf indication contraire, desséchez sous vide et sur gel de silice anhydre R pendant 24h, la substance finement pulvérisée ;
- ❖ Dans un tube capillaire, introduisez-en une quantité suffisante pour former une colonne compacte d'une hauteur de 4mm à 6mm ;
- ❖ Chauffez jusqu'à obtention d'une température d'environ 10 °C inférieure au point de fusion présumé et réglez ensuite la vitesse de chauffage à environ 1 °C/min ;
- ❖ Dès qu'une température de 5 °C inférieure au point de fusion présumé est atteinte, introduisez correctement le tube capillaire dans l'appareil ;
- ❖ Dans le cas du dispositif décrit ci-dessus, placez le tube capillaire de façon que son extrémité scellée se trouve à mi-hauteur du réservoir à mercure et que le repère d'immersion du thermomètre soit au niveau de la surface du liquide ;
- ❖ Notez la température à laquelle la dernière particule passe à l'état liquide.

Étalonnage de l'appareil :

L'appareil peut être étalonné en utilisant des substances de référence pour point de fusion telles que celles de l'Organisation Mondiale de la Santé ou d'autres substances appropriées.

ANNEXE 2

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge :

Les spectrophotomètres infrarouges sont adaptés aux mesures de spectres dans la région de 4000-650 cm^{-1} (2,5-15,4 μm) ou éventuellement jusqu'à 200 cm^{-1} (50 μm).

Appareillage :

- une source de lumière appropriée ;
- un monochromateur ou un interféromètre ;
- un détecteur.

Les spectrophotomètres à transformée de Fourier utilisent un rayonnement polychromatique. Ils effectuent le calcul du spectre dans le domaine de fréquence, à partir des données obtenues, par transformée de Fourier. Des spectrophotomètres munis d'un système optique susceptible de fournir un rayonnement monochromatique dans la région de mesure peuvent également être utilisés. Le spectre est généralement présenté en fonction de la transmittance, c'est-à-dire le rapport de l'intensité du rayonnement transmis à celle du rayonnement incident. Il peut également être présenté en fonction de l'absorbance. L'absorbance (A) est définie comme le logarithme décimal de l'inverse de la transmittance (T) :

$$A = \log_{10} (1/T) = \log_{10} (I_0 / I)$$

$$T = I/I_0$$

I_0 = intensité du rayonnement incident,

I = intensité du rayonnement transmis.

Mode opératoire :

Préparation de l'échantillon

- Mesure par transmission ou absorption :

Préparez la substance en utilisant l'une des méthodes suivantes

-Liquides : Examinez un liquide sous forme d'une pellicule maintenue entre 2 plaques (fenêtres) transparentes aux rayons infrarouges ou dans une cuve d'une longueur de parcours appropriée, également transparente aux rayons infrarouges.

-Liquides ou solides préparés sous forme de solution : Préparez une solution dans un solvant approprié et choisissez une concentration et une longueur de parcours de cuve qui donnent un spectre satisfaisant. Généralement, de bons résultats sont obtenus avec des concentrations de 10-100g/l pour une longueur de parcours de 0,5-0,1mm. L'absorption due au solvant doit être compensée par l'introduction dans le faisceau de référence d'une cuve semblable, contenant le solvant utilisé. Dans le cas d'instruments à transformée de Fourier,

cette compensation est réalisée par enregistrement successif des spectres du solvant et de l'échantillon. L'absorbance du solvant, corrigée d'un facteur de compensation, est soustraite de celle de l'échantillon à l'aide d'un logiciel de calcul.

- Identification au moyen de substances de référence

Préparez la substance à examiner et la substance de référence de la même façon et enregistrez les spectres entre 4000-650 cm^{-1} (2,5-15,4 μm) dans les mêmes conditions opératoires. Les minimums de transmission (maximums d'absorption) du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en dimensions relatives à ceux du spectre obtenu avec la substance de référence (SCR). Lorsque l'examen à l'état solide révèle des écarts dans la position des minimums de transmission (maximums d'absorption), traitez la substance à examiner et la substance de référence dans les mêmes conditions de façon qu'elles cristallisent ou se présentent sous la même forme ou opérez comme prescrit dans la monographie, puis enregistrez les spectres.

- Identification au moyen de spectres de référence

-Contrôle du pouvoir de résolution

Dans le cas des instruments comportant un monochromateur, enregistrez le spectre d'un film de polystyrène d'une épaisseur d'environ 35 μm . La différence x entre le pourcentage de transmittance au maximum de transmission A à 2870 cm^{-1} (3,48 μm) et celui au minimum de transmission B à 2849,5 cm^{-1} (3,51 μm) doit être supérieure à 18. La différence y entre le pourcentage de transmittance au maximum de transmission C à 1589 cm^{-1} (6,29 μm) et celui au minimum de transmission D à 1583 cm^{-1} (6,32 μm) doit être supérieure à 10.

Dans le cas des instruments à transformée de Fourier, utilisez une résolution convenable avec l'apodisation appropriée indiquée par le fabricant. Vérifiez la résolution par un moyen adéquat, par exemple l'enregistrement du spectre d'un film de polystyrène d'une épaisseur d'environ 35 μm . La différence d'absorbance entre le minimum d'absorption à 2870 cm^{-1} et le maximum d'absorption à 2849,5 cm^{-1} est supérieure à 0,33. La différence d'absorbance entre le minimum d'absorption à 1589 cm^{-1} et le maximum d'absorption à 1583 cm^{-1} est supérieure à 0,08.

-Vérification de l'échelle des nombres d'onde :

La vérification de l'échelle des nombres d'onde peut être effectuée à l'aide d'un film de polystyrène qui présente des minimums de transmission (maximums d'absorption) aux nombres d'onde (en cm^{-1}) indiqués dans le tableau (2.2.24.-1).

Préparez la substance à examiner conformément aux directives accompagnant le spectre ou la substance de référence.

Enregistrez le spectre de la substance à examiner dans les mêmes conditions opératoires que celles utilisées pour obtenir le spectre de référence, qui sont habituellement les conditions dans lesquelles le contrôle du pouvoir de résolution a été effectué. Les positions et les dimensions relatives des bandes du spectre de la substance à examiner et du spectre de référence doivent être concordantes.

-Compensation pour la vapeur d'eau et le dioxyde de carbone

Dans le cas des instruments à transformée de Fourier, une compensation d'interférence spectrale due à la vapeur d'eau et au dioxyde de carbone atmosphérique est effectuée à l'aide d'algorithmes appropriés, suivant les instructions du fabricant. L'acquisition des spectres peut également être réalisée avec des instruments convenablement purgés ou en veillant à enregistrer dans des conditions exactement identiques les spectres mono-faisceau de l'échantillon et du fond.

ANNEXE 3

Réactions d'identité des ions et des groupes fonctionnels

ACÉTYLE

- Dans un tube à essai de 18 mm environ de diamètre extérieur et de 180mm environ de longueur, introduisez 15 mg environ de la substance à examiner ou la quantité prescrite et 0,15 ml d'acide phosphorique R.
- Fermez le tube à essai avec un bouchon portant à l'intérieur un petit tube à essai de 100 mm environ de longueur et de 10 mm de diamètre extérieur.

Ce petit tube, rempli d'eau R, sert de réfrigérant. Sa paroi extérieure retient une goutte de solution de nitrate de lanthane R.

- Sauf dans le cas de substances difficilement hydrolysables, placez l'appareil dans un bain-marie pendant 5 min,
- Puis retirez le petit tube à essai, prélevez la goutte retenue et mélangez-la sur une plaque à touche avec 0,05 ml d'iode 0,01 M.
- Ajoutez sur le bord de la goutte 0,05 ml d'ammoniaque diluée R2.
- Après 1 min à 2 min, il se développe à la zone limite une coloration bleue devenant peu à peu plus foncée et persistant un certain temps.

Dans le cas de substances difficilement hydrolysables, chauffez lentement le mélange sur une flamme nue jusqu'à ébullition, puis continuez d'après les indications données ci-dessus.

ANNEXE 4

Spectre IR du paracétamol comparé au spectre de référence

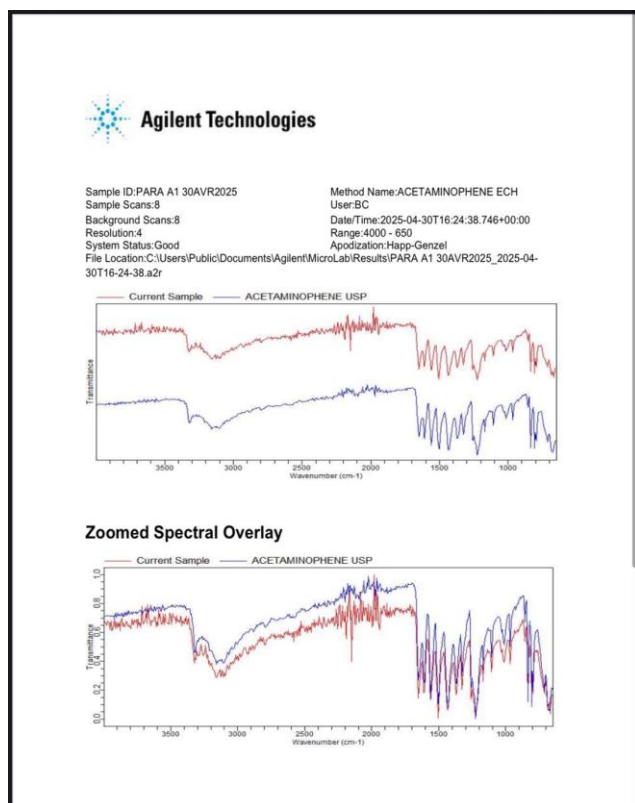


Figure 6: Spectre d'identification A1

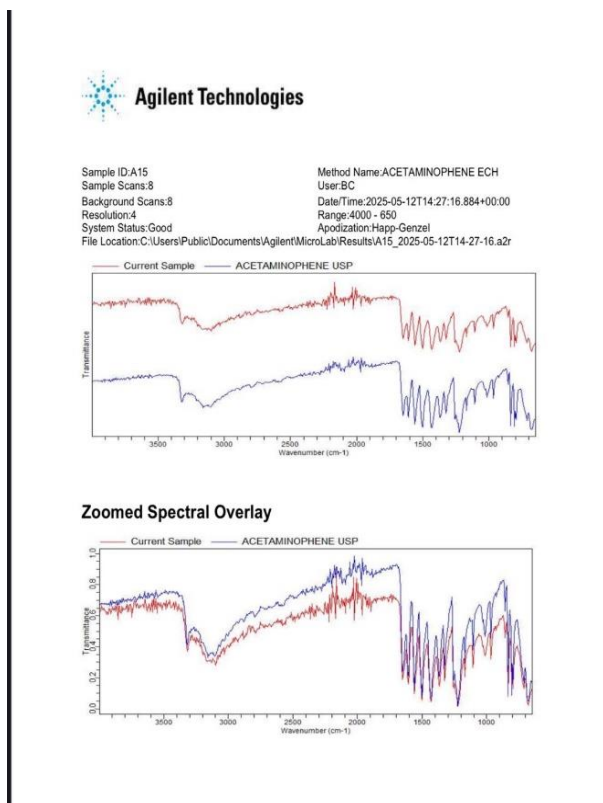


Figure 7: Spectre d'identification A15

ANNEXE 4

Lettre d'introduction scannée.



UNIVERSITÉ KANKOU MOUSSA

FACULTÉ MIXTE DES SCIENCES DE LA SANTÉ- (MÉDECINE ET PHARMACIE)

LE RECTEUR

A

Monsieur le Directeur du Laboratoire National de la Santé

Objet : Lettre d'introduction

Dans le cadre de la préparation de sa thèse d'exercice en pharmacie et sur demande de son équipe d'encadrement, la Faculté des Sciences de la Santé de l'Université Kankou Moussa souhaite introduire dans votre service l'étudiante Coumba Ibilisso Timbely inscrite en 6^{ème} année d'études.

Le projet de thèse est ainsi intitulé : « Etude de stabilité accélérée des comprimés de paracétamol commercialisés dans le district de Bamako ».

L'équipe se tient naturellement à votre disposition pour répondre à toute question relative au protocole de recherche.

Dans l'attente d'une suite favorable, je vous prie de croire à l'assurance de ma franche collaboration.

Avec mes salutations confraternelles.

Bamako le 15 décembre 2024

Le Recteur/PO

Dr Abdoulaye PAROIA



Hippodrome Ex Sankoré Rue 210 - Porte 01 - Tél : (223) 20 29 39 02 - Cell : (223) 62 41 70 28 - BP E2552
RC: MA.BKO 2009B.109 - NIF : 08 41 13 96 2E Bamako / MALI - email : contact@univ-km.ml - site Web : www.univ-km.ml

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : TIMBELY

Prénom : COUMBA IBILISSO

Email : coumbatembely1@gmail.com

Tel : (00223) 71879167

Titre de thèse : Étude de stabilité accélérée des comprimés de paracétamol commercialisés dans le district de Bamako.

Année universitaire : 2025-2026

Pays d'origine : Mali

Ville et année de soutenance : Bamako, 2025

Lieu de soutenance : Faculté de Pharmacie et de Médecine de l'Université de Kankou Moussa

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté d'UKM

Secteur d'intérêt : Santé publique, Sciences pharmaceutiques.

Résumé : Le paracétamol est un antalgique et antipyrétique couramment utilisé au Mali. L'objectif de ce travail était d'étudier la stabilité accélérée des comprimés de paracétamol commercialisés dans le district de Bamako.

Méthode : Dans notre étude, quinze échantillons de paracétamol ont été achetés dans différentes officines de la rive droite et gauche du district de Bamako. Après identification du principe actif par spectroscopie infrarouge, les échantillons ont été soumis à une étude de stabilité accélérée : conservation à 50 °C pendant 30 jours, puis à 70 °C jusqu'au 37^e jour. Les caractéristiques organoleptiques ont été observées et la teneur en principe actif déterminée par spectrophotométrie UV-visible selon la Pharmacopée Britannique.

Résultats : La majorité des échantillons ont conservé leurs caractéristiques organoleptiques et une teneur conforme comprise entre 95 % et 105 %. Toutefois, des modifications d'odeur ont été observées sur 4 lots à J-30 et 5 lots à J-37, traduisant un début de dégradation olfactive sous forte chaleur. Des non-conformités d'emballages ont également été relevées pour les échantillons A5, A6, A7, A10 et A15 à J-37.

Conclusion : Cette étude a montré la bonne stabilité du paracétamol commercialisé à Bamako, tout en soulignant l'importance du conditionnement et du respect des conditions de stockage pour maintenir la qualité des comprimés.

Mots clés : Paracétamol, stabilité accélérée, comprimés, Bamako.

SAFETY DATA SHEET

Name: TIMBELY

First Name: COUMBA IBILISSO

Email: coumbatembely1@gmail.com

Phone: (00223) 71879167

Title: Accelerated Stability Study of Paracetamol Tablets Marketed in the District of Bamako

Academic Year: 2025–2026

Country of origin: Mali

City and Year of Defense: Bamako, 2025

Place of Defense: Faculty of Pharmacy and Medicine, Kankou Moussa University

Place of Deposit: Library of the Faculty of UKM

Field of Interest: Public health, Pharmaceutical sciences.

Abstract:

Paracetamol is a commonly used analgesic and antipyretic in Mali. The objective of this study was to study the accelerated stability of paracetamol tablets marketed in the district of Bamako.

Method:

In our study, fifteen paracetamol samples (3 commercial brands and 12 generics) were purchased from various pharmacies on both the right and left banks of the Bamako district. After identification of the active ingredient by infrared spectroscopy, the samples were subjected to an accelerated stability study: storage at 50 °C for 30 days, then at 70 °C up to the 37th day. Organoleptic characteristics were observed, and the active ingredient content was determined by UV–visible spectrophotometry according to the British Pharmacopoeia.

Results:

Most samples retained their organoleptic characteristics and showed a compliant content between 95% and 105%. However, odor changes were observed in 4 batches at day 30 and in 5 batches at day 37, indicating the onset of olfactory degradation under high temperature. Packaging non-conformities were also noted for samples A5, A6, A7, A10 and A15 at day 37.

Conclusion:

This study demonstrated the good stability of paracetamol tablets marketed in Bamako while emphasizing the importance of packaging and proper storage conditions to maintain tablet quality.

Keywords: Paracetamol, accelerated stability, tablets, Bamako

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 ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur
enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec
conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur,
mais aussi les règles de l'honneur, 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
des 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 !

Je le jure !