Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de le Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple- Un But- Une Foi

U.S.T.T.B

UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO

Faculté de Pharmacie

FAPH

Année universitaire 2020 - 2021

Thèse N° : ...../.....

THEME

Étude de la qualité de prescription et de dispensation des antihistaminiques H1 en milieu officinal dans le district de Bamako

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE.... /…. / 2021 DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE.

Par

M. Mamadou KONATE

POUR OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(DIPLOME D'ETAT)

JURY

Président :	**Pr. Yacouba TOLOBA**
Membres :	**Dr. Touré MOHAMED**
	Dr. BOCOUM Fatoumata DAOU
Co-directeur :	**Dr. DIANGUINA dit Noumou SOUMARE**
Directeur :	**Pr. Sékou BAH**

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH, Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances,

PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Mahamadou	CISSE	Biologie
4	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
5	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
6	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
7	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
8	Boulkassoum	HAÏDARA	Législation
9	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
10	Alou A.	KEÏTA	Galénique
11	Mamadou	KONE	Physiologie
12	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
13	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
14	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
15	Saïbou	MAÏGA	Législation
16	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
17	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
4	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
5	Alassane	DICKO	Santé Publique
6	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
7	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
8	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique/Nutrition
9	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
10	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	"RENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
2	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/ Bio-statistique
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie **Chef de DER**
4	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
5	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Bio-statistique
6	Ousmane	TOURE	Santé Publique/Santé environnement

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie Clinique
6	Antoine	DARA	Biologie Moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie -Mycologie
8	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
10	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie Clinique
11	Seydina S. A	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOïTA	Biochimie Clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé publique
16	Almoustapha Issiaka	MAïGA	Bactériologie-Virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

4. ASSISTANTS/ ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
4	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEÏTA	Santé publique/Santé Environnement
6	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
8	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie **Chef de DER**

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	Hamma Boubacar	MAÎGA	Galénique
8	Moussa	SANOGO	Gestion
9	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

4. ASSISTANTS / ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
3	Adama	DENOU	Pharmacognosie
4	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
5	Assitan	KALOGA	Législation
6	Ahmed	MAïGA	Législation
7	Aichata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutiques
11	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
12	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
13	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
2	Ababacar l.	MAïGA	Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie **vice doyen**

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
6	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUO	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Chimie analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie/ **Chef de DER**
2	Mahamadou	TRAORE	Génétique

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie appliquée

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologie médicale

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba	COULIBALY	Droit commercial
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Moussa I	DIARRA	Biophysique
7	Babacar	DIOP	Chimie organique
8	Aboubakary	MAïGA	Chimie organique
9	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
10	Modibo	SANGARE	Anglais
11	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
12	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
13	Fana	TANGARA	Mathématiques
14	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
15	Mamadou B	TRAORE	Physiologie
16	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

DEDICACES & REMERCIEMENTS

Louange à ALLAH qui m'a permis d'être ce que je suis aujourd'hui ;
Le Clément, le Miséricordieux et son prophète Mohamed (PSL) de m'avoir accordé la santé et les capacités nécessaires pour mener à bien ce travail.
Mon DIEU merci encore d'avoir fait de mon rêve d'hier une réalité d'aujourd'hui.
Gloire à DIEU le plus haut des cieux, seule ta volonté sera toujours exaucée.
Je ne peux dire que : " AL HAMDOULILLAAHI".

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

DEDICACES

Je dédie ce travail à……..✍

*A **Docteur Coulibaly Youssouf** pharmacien responsable de la pharmacie Dana Dembélé. Vous avez été pour ce travail ce que représente la fondation pour un immeuble. Oui vous avez assuré les 4 (quatre) dernières années de ma vie scolaire et ceux, avec amour et détermination ; tu ne t'es jamais lassé de nous dire que le chemin de la réussite est long et très épineux. De tous ce que tu m'as appris j'ai surtout retenu cette phrase "Le travail bien fait ne se perd jamais".*

Vous n'avez ménagé aucun effort pour m'encourager et m'aider. Ce travail est le tient ; vois-en cela l'humble expression de ma reconnaissance.

REMERCIEMENTS

J'adresse mes sincères remerciements …….✍

A Dr Fané Abdias.

Vous m'avez considéré comme votre propre frère de lait et as grandement contribué à mon épanouissement. Merci grand frère.

A mes oncles et tantes : Baro Kadia, Amadou, Moussa

Les mots me manquent pour vous témoigner toute ma reconnaissance. Vous nous avez toujours donné le bon exemple de ce qu'est une famille. Merci pour tout ce que vous faites pour vos enfants. Que le seigneur vous bénisse.

A la famille Fané.

Vous m'avez soutenu tout au long de mes études de pharmacie dans les bons et mauvais moments. C'est à vous que je dois tout.

A mes cousins et cousines :

L'unité familiale n'a pas de prix, qu'elle demeure pour nous l'objectif premier. Restons fidèle à l'éducation de nos chers parents ; puisse ALLAH nous accorder sa grâce.

NB : Hommage au Professeur Feu Anatole TOUNKARA et au Professeur feu Moussa ARAMA. Que la terre vous soit légère.

A mes ainés : Dr Haze Harmel Coulibaly, Dr Sanogo, Dr Sadio DIARRA et Dr Seydou, Dr Binta, Dr Kamya.

Tous tellement différents les uns des autres ; mais chacun avec des qualités formidables. Les souvenirs des moments passés avec vous resteront à jamais gravés dans ma mémoire. Vous êtes et vous resterez mes compagnons. Que le tout puissant raffermisse nos liens. Merci pour tout.

A mon groupe d'exercice "C'est pas sorcier" Constant, Hamza, Bourama, Diak

Souvent sous la pluie ou sous le soleil. Dans le stress et aussi dans la gaité nous l'avons fait ensemble. Nous sommes restés unis tels les doigts d'une main. Malgré nos multiples occupations vous resterez des amis fidèles. Merci.

Au corps enseignant de l'école fondamentale de Bla.

Merci pour votre dévouement et votre éducation.

A la promotion DEF 2008 de l'école fondamentale de Bla.

Nous avons passé les moments les plus émouvants de notre enfance ensemble, recevez ici l'expression de ma très grande considération.

A la promotion du baccalauréat 2012 du Lycée Ousmane Sidibé de Koutiala.

Merci à vous.

A mes encadreurs du Point G : Dr Mme Bocoum Fatoumata Daou, et Dr Dembélé Siaka .

Je vous remercie pour vos conseils si précieux et votre soutien sans faille.

Cette thèse est le résultat de votre incessant encouragement. Retrouvez ici un profond respect.

A la promotion Feu Moussa Harama.

Merci pour tous les moments partagés, quels qu'ils soient, que vous m'avez apporté durant le ***cursus universitaire.***

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et Président du jury

Professeur TOLOBA YACOUBA

- Professeur titulaire en pneumo-Phtisiologie à la FMOS,
- Pneumo-Phtisiologue, Allergologue et Tabacologue au CHU du Point G,
- Chef de service de pneumo-Phtisiologie du CHU du Point G,
- Expert de la tuberculose Multi Résistance à l'OMS
- Président de la Société Malienne de Pneumologie,
- Président de l'Association Nationale de Formation continue en Allergologie au Mali,
- Membre de la société Africaine de pneumologie de la langue Française (SAPLF)

C'est un grand honneur et un réel plaisir de vous avoir comme président du jury de ce travail. Votre humanisme, votre disponibilité permanente, vos remarquables connaissances scientifiques et votre simplicité font de vous un maître exemplaire.

Recevez, cher maître, notre gratitude et nos sincères reconnaissances.

À notre maître et juge

Dr Mohamed TOURE

- Pharmacien à la pharmacie hospitalière au CHU Point G
- Titulaire d'un Master en développement pharmacologique des médicaments.
- Chef de l'unité de dispensation des molécules anti-cancéreuses et des kites de césarienne à la pharmacie hospitalière du CHU du Point G.

Cher Maître,

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à l'amélioration de la qualité de ce travail. Nous avons avec intérêt, apprécié votre rigueur et votre souci du travail bien fait.

Votre pragmatisme et vos qualités sociales ont marqués notre esprit.

Permettez-nous cher maître de vous adresser nos sincères remerciements.

À notre maître et juge

Dr. Bocoum Fatoumata Daou

- Pharmacienne à la pharmacie hospitalière du CHU Point G

  Maitre Assistante en Pharmacologie à la FAPH.

  Pharmacienne chargée des kites de dialyses et des consommables au CHU du Point-G

Cher maître,

Nous avons été honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail malgré vos multiples occupations. Votre rigueur scientifique, votre simplicité et surtout votre disponibilité nous ont beaucoup marqués. Nous tenions à vous remercier pour vos apports qui ont contribué à l'amélioration de ce travail.

À notre Maître et Co-directeur

Dr Dianguina N Soumare

- Maitre-Assistant en pneumologie à la FMOS
- Praticien hospitalier au CHU du point G
- Membre de l'association nationale de la formation continue en Allergologie (ANAFORCAL)
- Membre de la société Africaine de pneumologie de la langue française (SAPLF)
- Membre de la société Malienne de pneumologie

Cher maître, c'est un honneur de vous avoir comme Co-directeur.

Nous avons eu le plaisir de vous connaître et apprécier la personne que vous êtes. Rigoureux, vous exiger toujours le meilleur de vos internes en faisant preuve d'une grande disponibilité et cela toujours dans la bonne humeur.

Nous vous devons beaucoup, car grâce à vous, la rédaction de notre thèse demeurera un souvenir agréable.

À notre maître et Directeur de thèse

Pr. Sékou BAH

- Titulaire d'un PhD en Pharmacologie
- Maître de conférences de Pharmacologie à la FAPH
- Titulaire d'un master en santé communautaire internationale
- Membre de la société Malienne de pharmacologie et thérapeutique
- Membre du comité de Pharmacovigilance
- Chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU Point G
- Vice doyen de la faculté de Pharmacie

Cher Maître,

Vous avez initié et dirigé ce travail.

Nous ne savons comment vous témoigner notre immense gratitude.

Votre amour du travail bien fait, votre intégrité et la clarté de votre enseignement font de vous un maître honoré et respecté.

Nous sommes fières de compter parmi vos étudiants.

SIGLES & ABREVIATIONS

LISTES DES ABREVIATIONS

Anti-h1 : antihistaminique h1
PMF : prescription médicale facultative
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
OMS : organisation mondiale de la santé
LSD : dérivé de l'acide lysergique
AMO : assurance maladie obligatoire
AMM : autorisation de mise sur le marché
DCI : dénomination commune internationale
SNC : système nerveux central
CS Réf : centre de santé de référence
CHU : centre hospitalier universitaire
ANSM : Agence nationale pour la sécurité des médicaments
PMF : prescription médicale facultative
LSD : dérivés de l'acide lysergiques

TABLES DES ILLUSTRATIONS

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Liste des tableaux

Figure 2 : Schéma montrant le mécanisme de libération immunologique de l'histamine (université Mohamed v –Rabat année 2016 thèse n°127) 5

Figure 3 : Schéma illustrant les processus de dégradation de l'histamine (université Mohamed v-Rabat année 2016 thèse n°127) 6

Figure 4 : Les récepteurs histaminergiques et leurs molécules de signalisation (Betsalet Toledo,cours n°5 2012) 7

Figure 5 : Schéma montrant le mécanisme d'activation du récepteur H1 de l'histamine (Betsalel Toledano,cours n°5 2012) 8

Figure 6 : mécanisme d'action des anti-H1 : « l'agonisme inverse » 14

Figure 7 : Structure générale. 18

Figure 8 : Structure de la chlorphénoxamine 18

Figure 9 : Structure de la Diphénhydramine 19

Figure 10 : Structure de la Doxylamine 19

Figure 11 : Structure générale 20

Figure 13 : Structure Générale 23

Figure 14 : Structure générale 24

Figure 15 : Structure générale 28

Figure 16 : Formule de la Terfénadine • . TELDANE* 29

Figure 17 : Formule du Kétotifène : ZADITEN* 30

Figure 18 : Formule de la Loratadine : CLARITYNE*. 31

Liste des figures

Tableau I : les différents types de récepteurs de l'histamine 7

Tableau II : Classification des antihistaminiques H1 selon la classe chimique 13

Tableau III : Liste non exhaustive des antihistaminiques de première génération 17

Tableau IV : Histapyrrodine 18

Tableau V : chlorphénoxamine et diphénhydramine 18

Tableau VI : 19

Tableau VII : Clemastine 20

Tableau VIII : les derivés des propylamines 21

Tableau IX : derive des phenothiazines et de l'ethylene diamine 23

Tableau X : les dérivés des phenothiazines et l'aminopropane 24

Tableau XI : Liste non exhaustive des antihistaminiques de deuxième génération 27

Tableau XII : Derivés a chaine intermediaire cyclique 28

Tableau XIII : les principales propriétés antiallergiques constatées avec des anti-H1 reconnues après des tests 33

Tableau XIV : les Anti-H1 autorisés chez l'enfant en fonction de l'âge 36

Tableau XV : les anti-H1 autorisés chez la femme enceinte 37

Tableau XVI : répartition selon le sexe des patients 46

Tableau XVII : répartition des patients selon la tranche d'âge 46

Tableau XVIII : répartition des patients selon le niveau d'instruction 47

Tableau XIX : répartition des patients selon la profession 47

Tableau XX : répartition selon la présence du nom et prénom des patients sur l'ordonnance 48

Tableau XXI : répartition selon les modalités de dispensation 48

Tableau XXII : répartition des antihistaminiques H1 prescrits selon leur fréquence 49

Tableau XXIII : répartition selon la forme galénique des antihistaminique H1 prescrits 50

Tableau XXIV : répartition selon le type de médicaments antihistaminiques H1 prescrit 50

Tableau XXV : répartition des médicaments antihistaminiques H1 selon l'indication du dosage sur l'ordonnance 50

Tableau XXVI : répartition des médicaments antihistaminique H1 selon la présence de la posologie 51

Tableau XXVII : répartition selon la fréquence de prescription des antihistaminiques H1 et les autres classes de médicaments prescrits 51

Tableau XXVIII : répartition des ordonnances selon la présence de la date de la prescription 52

Tableau XXIX : répartition des ordonnances selon l'indication de la durée du traitement 52

Tableau XXX : répartition des ordonnances selon la lisibilité de la prescription 52

Tableau XXXI : répartition selon la présence nom du prescripteur sur l'ordonnance 53

Tableau XXXII : répartition des ordonnances selon la présence du cachet du prescripteur 53

Tableau XXXIII : répartition des ordonnances selon la présence de la signature du prescripteur 53

Tableau XXXIV : répartition selon qualification du prescripteur 54

Tableau XXXV : répartition selon la qualification du médecin 54

Tableau XXXVI : répartition selon la qualification du dispensateur 54

Tableau XXXVII : répartition des ordonnances selon le nombre de médicament 55

Tableau XXXVIII : répartition des ordonnances selon la provenance 55

Tableau XXXIX : répartition des ordonnances selon le respect des éventuelles interactions médicamenteuses sur l'ordonnance 55

Tableau XL : répartition des ordonnances selon la catégorie de prescription 56

TABLES DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

OBJECTIFS 3

1. Objectif général 3
2. Objectifs spécifiques 3

GENERALITES 4

I. L'histamine 4

II. Classification des antihistaminiques 11

III. Mécanisme d'action 13

IV. Effets pharmacologigues 15

METHODOLOGIE 38

RESULTATS 46

COMMENTAIRES ET DISCUSSION 57

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS 61

Conclusion 61

Recommandations 62

REFRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 63

ANNEXES 66

Fiche d'enquête 66

Fiche signalétique 68

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Un antihistaminique désigne une substance qui s'oppose à l'action de l'histamine sur ses récepteurs spécifiques H1, H2, H3et H4. Ce sont des agonistes inverses des récepteurs histaminiques. L'histamine est un médiateur chimique endogène libère notamment, lors d'une réaction allergique ou une histaminolibertion. Un fait très connu et représente une gêne importante dans la vie quotidienne des patients [1].

Le principal composé antihistaminique, depuis longtemps utilisé est la Phebenzamine (Antergan) chef de file des antihistaminique h1 de la première génération.

Après la commercialisation de la phenbenzamine (Antergan)en 1942 plus de 40 autres molécules antihistaminiques dites de « première génération » ont suivi [2].

Pour rappel les antihistaminiques disponibles en PMF (prescription médicale facultative) pour soulager les patients souffrant de rhinite allergique sont les anti-H1 oraux anticholinergiques (dits de 1ère génération) ainsi que les antihistaminiques H1 oraux non anticholinergique (dits de 2ème génération) avec la cetirizine et la loratadine. Ces deux dernières sont d'ailleurs disponibles en libre accès en officine [3]. Selon une étude réalisée par la société Espagnole d'allergologie et d'immunologie clinique a montré que 56,4% des enfants de moins de 14 ans avaient reçu un antihistaminique h1 avant de consulter chez allergologue.

Les antihistaminiques h1 sont utilisés depuis plus de 50 ans dans le monde entier. Il s'agit de produits ayant un rapport bénéfice/risque tout à fait favorable. En France, plus de 3 millions de boites de loratadine et 12 millions de boites de desloratadine sont vendus par an. Selon une étude menée par ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de sante) en 2014 sur PMF confirme que les données de pharmacovigilance sur la loratadine montrent une incidence des évènements indésirables de 0.06 pour 100 000 jours de traitement [4].

Selon une étude de l'OMS en 2013 les antihistaminique h1 sont au 17ème rang des classes médicamenteuses les plus prescrits (1.8% de la cote part du marché) (Université Mohamed V Rabat thèse n 127 année 2016).

C'est dans l'effort de ce qui pourrait être notre contribution et au vu de l'insuffisance des études réalisées au Mali que nous avons initié ce présent travail, dont le but est d'évaluer la qualité de prescription et de dispensation des anti-H1 en milieu officinal dans le district de Bamako [5].

OBJECTIFS

OBJECTIFS

Dans le cadre de cette étude nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

1. Objectif général

Analyser la qualité de prescription et de dispensation des antihistaminiques H1 dans les officines privées du district de Bamako.

2. Objectifs spécifiques

- Déterminer le profil sociodémographique des patients ;
- Identifier les médicaments antihistaminiques H1 prescrits
- Déterminer les éventuelles interactions des antihistaminique H1 avec les autres molécules prescrites simultanément.
- Apprécier la qualité de prescription des antihistaminiques H1

GENERALITES

GENERALITES

I. L'histamine [3]

Découverte d'abord dans l'ergot de seigle, qui contient d'autres poisons tels que les dérivés de l'acide lysergique (L.S.D.) utilisés aujourd'hui en thérapeutique humaine, elle a été synthétisée par A. Windaus et W. Vogt en 1907.

Le grand physiologiste anglais H. Hensi. Dale a montré les puissants effets qu'elle exerce sur la microcirculation, les muscles lisses et les sécrétions digestives. Vers 1920, C. H. Best, H. H. Dale et leurs collaborateurs ont mis en évidence et localisé cette amine biogène dans les tissus animaux et humains, ce qui est en faveur de sa fonction physiologique réelle.

En 1927, le rôle de l'histamine dans les phénomènes allergiques est admis.

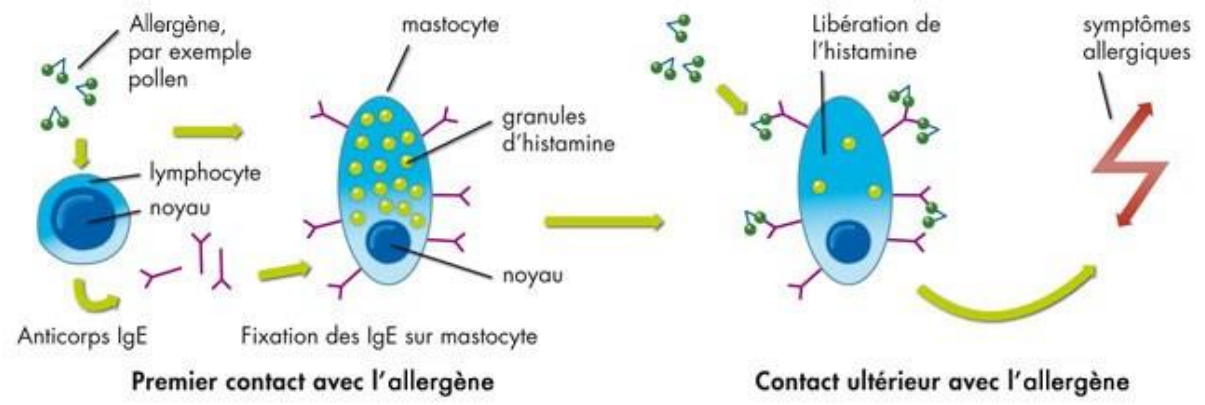
I.1 Structure et synthèse [5]

L'histamine est une 2-(4-imidazolyl) éthylamine et a pour formule C5H9N3. C'est une amine hydrophile vasoactive (d'où le nom). Elle provient de la décarboxylation de la L-histidine sous l'influence de la L-histidine décarboxylase, enzyme inductible, présente dans tous les tissus synthétisant de l'histamine.

I.2 Stockage et libération : [6]

L'histamine est stockée après être synthétisée, dans deux compartiments : un compartiment cellulaire (mastocytes et basophiles) et un compartiment tissulaire (dans le cerveau et l'estomac), moins important quantitativement.

La libération de l'histamine fait appel à un mécanisme immunologique, le plus important, qui aboutit à la dé granulation des mastocytes, lorsqu'elles sont stimulées par un allergène. Ce mécanisme passe par des cellules qui sont sensibilisées par des IgE portés à leur surface. C'est le médiateur des réactions allergiques immédiates.

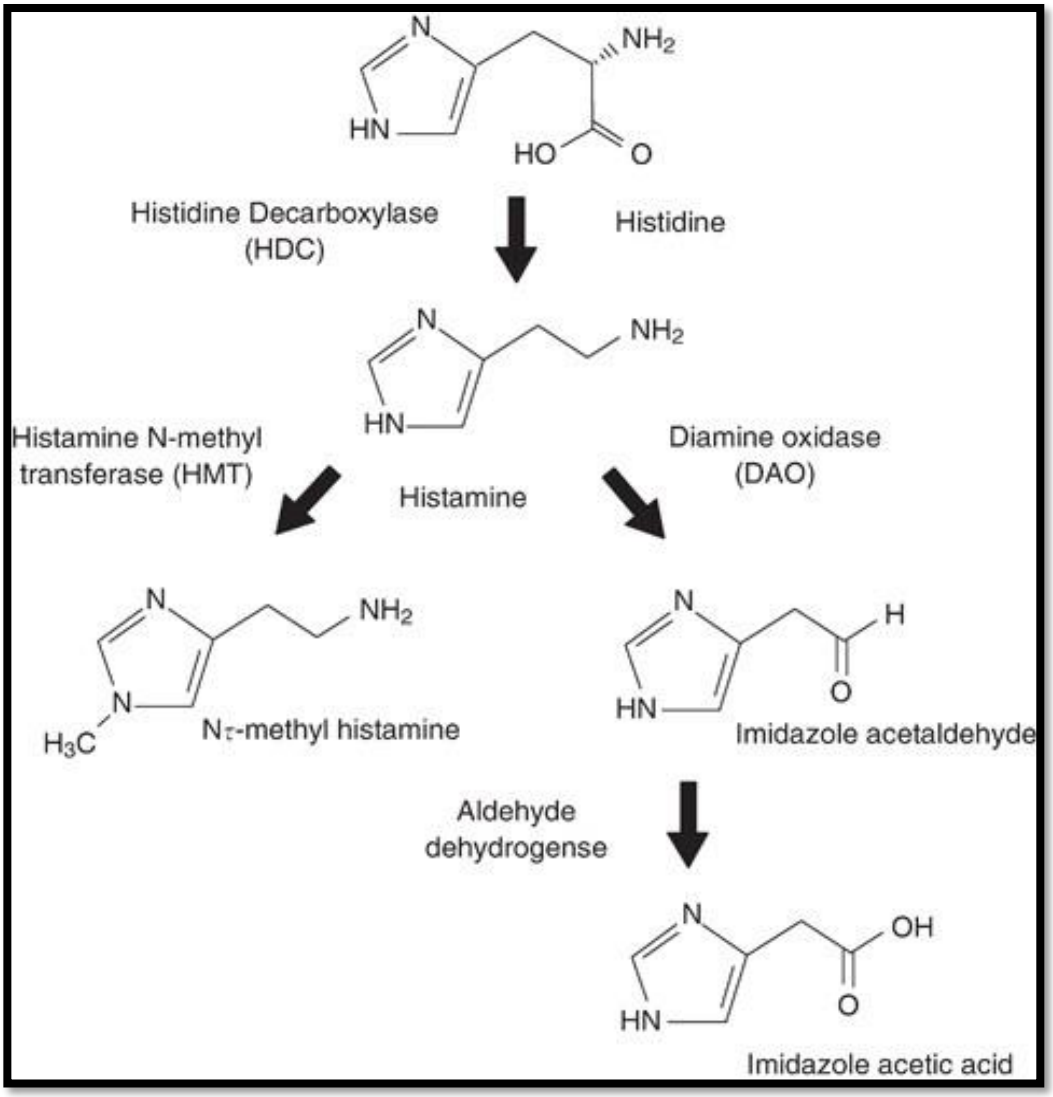


<u>Figure 1</u> : Schéma montrant le mécanisme de libération immunologique de l'histamine (université Mohamed v –Rabat année 2016 thèse n°127)

Une libération chimique ou mécanique de l'histamine peut se voir dans certains cas, notamment sous l'influence de médicaments ou de produits toxiques. Les cellules de type entérochromaffine de l'estomac libèrent de l'histamine lorsqu'elles sont stimulées par la gastrine.

I.3 Catabolisme [7]

L'histamine est inactivée dans l'organisme par trois processus enzymatiques. Le premier est une désamination oxydative sous l'effet d'une diamine-oxydase, l'histaminase. Le deuxième processus est une transméthylation sur la fonction amine secondaire sous l'influence d'une Nméthyl transférase. Le troisième processus est une acétylation de la fonction amine primaire qui survient dans l'intestin sous l'influence d'enzymes bactériennes.



<u>Figure 2</u> : Schéma illustrant les processus de dégradation de l'histamine (université Mohamed v-Rabat année 2016 thèse n°127)

4- Récepteurs de l'histamine [8]

Ces récepteurs sont des glycoprotéines présentes dans les membranes cellulaires de différents organes. Quatre types de récepteurs ont été identifiés et caractérisés par l'utilisation d'agonistes et d'antagonistes. Ils appartiennent à la famille des récepteurs de la rhodopsine, à sept domaines transmembranaires et sont couplés à des protéines G (tableau).

Tableau I : les différents types de récepteurs de l'histamine

Type	Proteine G	Localisation	fonction
H1	Gq/11	Muscles lisses	contraction des muscles lisses, bronchoconstriction, tachycardie
		Endothélium	vasodilatation, hypotension, urticaire, douleur
		SNC	maintien de l'état de veille
H2	Gs	Paroi de l'estomac	Régulation de l'acide gastrique
H3	Gi/o	autorécepteurs présynaptiques des neurones centraux	inhibe la libération de l'histamine, acétylcholine, noradrénaline, sérotonine...
H4	Gi/o	cellules hématopoïétiques	Différenciation des myéloblastes et promyélocytes chimiotaxie des éosinophiles libération d'IL-16

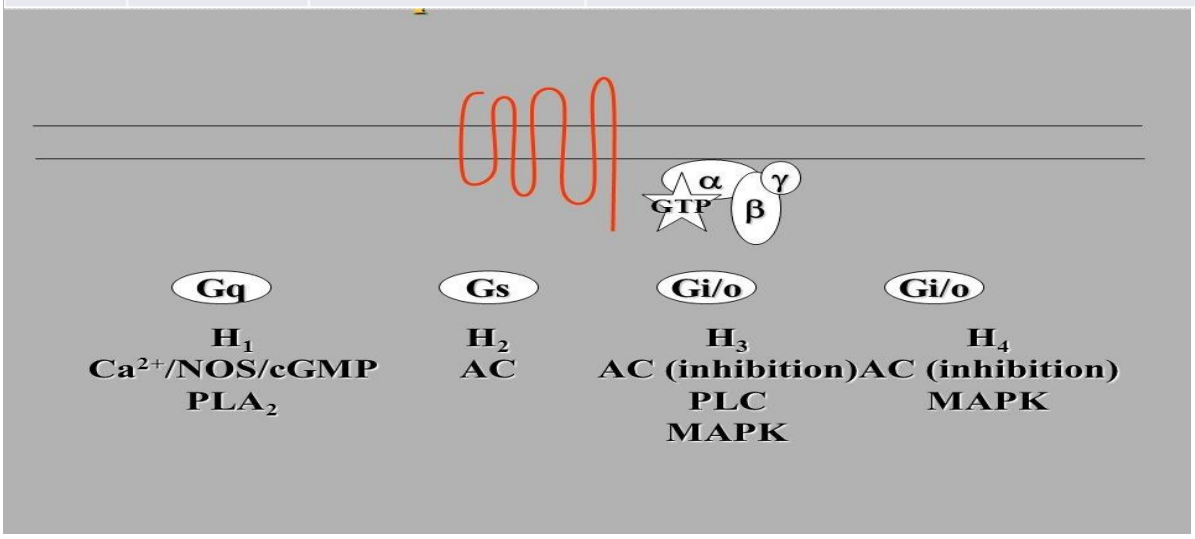


Figure 3 : Les récepteurs histaminergiques et leurs molécules de signalisation (Betsalet Toledo,cours n°5 2012)

I.4.1 Les récepteurs H1

Les récepteurs H1 sont impliqués dans les phénomènes allergiques (vasodilatation dépendante de l'endothélium, contraction des muscles lisses), et au niveau central dans le maintien de l'état de veille. La stimulation du récepteur H1 active la PLC et par conséquent la formation de DAG et IP3. L'IP3 se fixe à des récepteurs fixés sur le réticulum endoplasmique induisant la sortie du stock de Ca2+ dans la cellule. Ces ions entraînent la contraction des muscles lisses. D'où bronchoconstriction au niveau des bronches ; augmentation du péristaltisme intestinal ; contraction des

corps caverneux, augmentation de la force de contraction du cœur. Les antagonistes ont des groupements fonctionnels « éthylène diamine ».

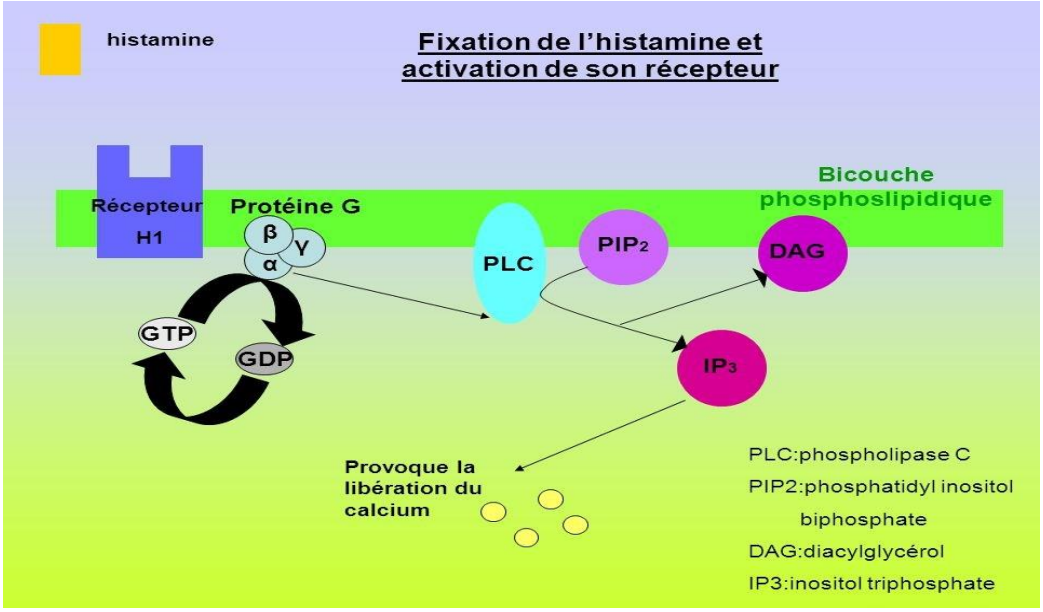


Figure 4 : Schéma montrant le mécanisme d'activation du récepteur H1 de l'histamine **(Betsalel Toledano,cours n°5 2012)**

I.4.2 Les récepteurs H2

Ils sont localisés au niveau des muscles lisses des bronches et de l'intestin.

La libération d'histamine va provoquer leur relaxation. Au niveau gastrique, leur stimulation entraine des sécrétions digestives acides. L'histamine stimule les récepteurs H2 provoquant une augmentation de l'AMPc et une phosphorylation des protéines Kinases qui activent la pompe H+/K+ ATPase : il y aura entrée de H+ et sortie de K+. Leurs antagonistes sont des molécules à fonction thio-urée, imidazolé.

I.4.3 Les récepteurs H3

Ils sont présents au niveau central et périphérique avec une localisation présynaptique.

La découverte des récepteurs H3 est récente (Arrang et al, 1983) : ce sont des autorécepteurs permettant la régulation de la synthèse et de la libération de l'histamine. Ils influent également dans la libération d'autres neuromédiateurs

(Acétylcholine, Dopamine, GABA, Noradrénaline, Sérotonine). Leur agoniste est la méthyl-histamine.

I.4.4 Les récepteurs H4

Ce sont des récepteurs couplés aux protéines G. Ils sont localisés dans les cellules du système immunitaire (moelle osseuse, thymus, leucocytes), les tissus de l'intestin grêle et du colon, et les cellules nerveuses. Ils seraient impliqués dans la modulation des réponses immunitaire **et** inflammatoire, dans le développement et la prolifération des cellules tumorales.

I.5 Effets biologiques de l'histamine : [8]

Les effets biologiques de l'histamine sont de 2 types : périphériques et centraux.

I.5.1 Effets périphériques

L'action est orientée sur les muscles lisses (intestinale et respiratoire).

- Au niveau des Bronches, les récepteurs H1 sont impliqués et les effets sont la contraction et les manifestations asthmatiformes (dyspnée, toux, bronchospasme). Ces récepteurs H1 sont appelés des récepteurs d'irritation, ils provoquent une hyperréactivité bronchique en relation avec les systèmes sympathique et parasympathique.
- Au niveau Nasal, les effets observés sont : éternuement, rhinorrhée, bouchement nasal.
- Au niveau de l'intestin, les récepteurs impliqués sont les récepteurs H1 et l'effet observé est la contraction intestinale pouvant conduire au pire des cas à l'occlusion intestinale.
- Au niveau de l'utérus, les récepteurs H2 interviennent et on assiste à l'utéro-relaxation (utérus gravide).
- Au niveau cardiovasculaire, les effets portent sur les vaisseaux, les capillaires et le cœur :

- Vaisseaux : Il y a possibilité d'hypertension ou d'hypotension, de contraction des artérioles et des veinules pouvant entraîner des éléments de choc.
- Capillaires : dilatation et augmentation de la perméabilité capillaire provoquant des œdèmes.
- Cœur : diminution de la conduction intracardiaque avec hypotension favorisée par la dilatation capillaire. On assiste également à la diminution de la conduction intracardiaque avec hypotension favorisée par la dilatation capillaire ; dilatation coronarienne et augmentation du débit cardiaque. On observe enfin des effets chronotropes et inotropes positifs entraînant tachycardie et élévation de la pression artérielle.
- Au niveau digestif : le récepteur impliqué est le type H2 induisant une sécrétion des sucs digestifs (HCl). Une sécrétion excédentaire entraîne des ulcères gastroduodénaux aggravés par les contractions. Il y a également augmentation de la sécrétion salivaire, pancréatique, intestinale et lacrymale.

I.5.2 Effets centraux

L'histamine intervient dans la régulation de l'activité mentale avec une modification du comportement psychomoteur. La stimulation du récepteur H1 induit la sédation ; celle du récepteur H2 induit l'excitation.

Plusieurs études suggèrent que l'histamine interviendrait dans le mécanisme de thermorégulation et de consommation hydrique.

II. Classification des antihistaminiques

Les antagonistes spécifiques de l'histamine agissent sur les récepteurs de l'histamine.

On les classe souvent en deux générations en fonction de leur ancienneté et de leur capacité à induire sédation ou cardiotoxicité [9].

De 1942 à 1982, une quarantaine de composés ont été synthétisés. Ce sont les antihistaminiques de la première génération ou antihistaminiques classiques.

Bien que très efficaces en thérapeutique, ces produits entraînent fréquemment une sédation, due à un important passage à travers la barrière hémato-encéphalique, d'où leur nom d'antihistaminiques sédatifs.

À cause de leur faible spécificité au niveau des récepteurs H1 elles entraînent également des effets anticholinergiques, alpha-adrénergiques voire sérotoninergiques. Tous ces effets secondaires limitent des doses effectivement utilisables. Ces effets secondaires qui peuvent parfois être désagréables, sont souvent utilisés à d'autres fins thérapeutiques.

a. Structure et groupes [10]

Les antihistaminiques de première génération sont classés en six grandes familles en fonction de leur structure polycyclique et de la nature de leur atome de liaison au groupement éthylamine :

Groupe 1 : Les *Éthylène diamines* incluent l'antazoline et la tripélennamine. Ces médicaments ont de faibles effets au niveau du système nerveux central (SNC), cependant, des effets secondaires gastro-intestinaux sont fréquents.

Groupe 2 : Les *Éthanolamines* incluent la diphenhydramine, la bromodiphen-hydramine, la clémastine et la doxylamine. Ces médicaments possèdent des effets secondaires anticholinergiques importants et souvent causent de la sédation et d'autres symptômes sur le SNC. L'incidence d'effets secondaires au niveau gastro-intestinal est cependant faible.

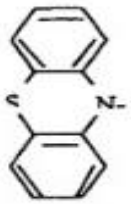
Groupe 3 : Les Alkylamines incluent la chlorphéniramine, la bromphéniramine, la dexchlorphéniramine, et la phéniramine. Ces médicaments causent moins d'effets secondaires au niveau du SNC que les membres des autres groupes. D'un autre côté, une stimulation du SNC peut subvenir. Avant l'arrivée de la nouvelle génération d'antihistaminiques, les alkylamines étaient considérés, par les scientifiques, comme ayant le meilleur profil sécurité/efficacité

Groupe 4 : *Les dérivés de la phénothiazine* incluent la prométhazine et la triméprazine. Des effets sédatifs et anticholinergiques sont très importants avec ces molécules. Ces médicaments sont utilisés en premier lieu comme antiémétiques.

Groupe 5 : *Les dérivés de la pipérazine* incluent la cyclizine, l'hydroxyzine et la méclizine. Ces médicaments provoquent des effets sédatifs et anticholinergiques de faibles à modérés.

Groupe 6 : *Les dérivés de la pipéridine* incluent la cyproheptadine et l'azatadine. Ces médicaments possèdent aussi des effets secondaires sédatifs et anticholinergiques.

Tableau II : Classification des antihistaminiques H1 selon la classe chimique

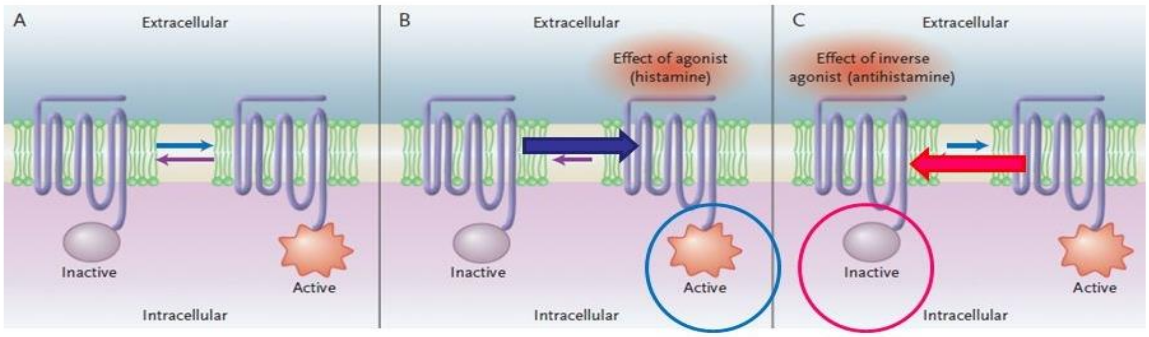
Classe chimique	Structure	Nom générique
Éthanolamine	-O-C-C-N <	Clémastine Diphénhydramine Dimenhydrinate Carbinoxamine Doxylamine
Éthylènediamine	>N-C-C-N<	Tripélennamine Mépyramine Pyrilamine Antazoline
Alkylamine	-C-C-C-N <	Chlorphéniramine Bromphéniramine Triprolidine Acrivastine*
Pipérazine		Hydroxyzine Cyclizine Meclizine Buclizine Cinnarizine Cétirizine*
Phénothiazine		Prométhazine Oxomémazine Parathiazine
Pipéridine		Aztémizole* Cyproheptadine Kétotifen* Loratadine* Terfénadine*

(Université Mohamed V Rabat année Thèse n°127)

III Mécanisme d'action [11,12]

Les anti-H1 sont des molécules capables de s'opposer aux effets résultant de la fixation de l'histamine sur les récepteurs H1. Ils ont longtemps été considérés comme des antagonistes des récepteurs H1, on sait depuis peu qu'ils sont en fait des agonistes inverses de ces récepteurs, c'est-à-dire des médicaments stabilisant la forme inactive du récepteur H1.

Le récepteur H1 existe en effet sous 2 formes en équilibre, une forme active et une forme inactive. Il a une activité spontanée en dehors de toute fixation d'un agoniste. La forme active, sur laquelle se fixe l'histamine, stimule l'hydrolyse des phospholipides membranaires par la phospholipase C, libérant de l'inositol triphosphate, activant à son tour la protéine kinase C, mobilisant le calcium intracellulaire et activant à son tour le facteur de transcription NF□B qui migre alors dans le noyau de la cellule cible pour induire la transcription des gènes de molécules pro-inflammatoires telles que les molécules d'adhésion ICAM–1 et VCAM–1, les cytokines IL6 et GMCSF et la NO synthase inductible. Les anti-H1, en stabilisant la forme inactive du récepteur H1, favorisent cette forme dans l'équilibre forme active (cible de l'histamine) / forme inactive (cible des anti-H1).



- **Récepteur H1 équilibre**: **état activé/état inactivé**
- **Les Anti H1 sont des agonistes inverses (et pas des antagonistes des récepteurs H1) généralement compétitifs**

Figure 5 : mécanisme d'action des anti-H1 : « l'agonisme inverse » .
(Caroline Gauvin, thèse université de Laval 2001).

Les anti-H1 sont des bases azotées possédant une chaîne latérale aliphatique, contenant un groupement éthylamine analogue à celui de l'histamine. C'est grâce à ces analogies avec l'histamine, que l'anti-H1 va se fixer au récepteur.

IV. Effets pharmacologiques

LES ANTIHISTAMINIQUES-H1 DE PREMIERE GENERATION

a. Pharmacocinétique [13]

Après administration par voie orale, les antihistaminiques sont généralement absorbés rapidement, La concentration plasmatique maximale est atteinte à l'intérieur de 2 à 3 heures et un soulagement des symptômes est généralement observé à l'intérieur de 30 minutes. Un large volume de distribution, une faible clairance et un métabolisme important, principalement par hydroxylation au niveau des cytochromes P450 hépatiques, caractérisent les antihistaminiques. Ceci doit être pris en compte lors de leur prescription chez des sujets recevant de façon concomitante d'autres traitements susceptibles d'interférer avec ce même cytochrome (macrolides, cimétidine, ou imidazoles en particulier). En raison de la brièveté de la demi-vie de ces molécules, les utilisateurs sont souvent contraints à plusieurs prises quotidiennes. La plupart des métabolites retrouvés dans l'urine à l'intérieur de 24 heures suivant la dose, sont des métabolites inactifs.

La nature lipophile de ces molécules permet leur passage dans le placenta et à travers la barrière hémato-encéphalique. Cette accessibilité au SNC est responsable de la plupart des effets secondaires rencontrés chez les patients.

Ces derniers effets peuvent varier d'une simple diminution de la vigilance et de la capacité de concentration à une faiblesse musculaire et une somnolence intense. Leur observance est médiocre. Notons au passage que leurs effets anticholinergiques peuvent être bénéfiques pour traiter diverses pathologies comme le mal des transports, certains troubles labyrinthiques et l'urticaire cholinergique.

b. Pharmacodynamie : [14]

Les antihistaminiques classiques agissent de manière compétitive avec l'histamine au niveau du récepteur H1. Cette inhibition est compétitive et réversible donc

hautement dépendante des concentrations du médicament libre au niveau plasmatique.

L'antagonisme compétitif est régi par la loi d'action de masse.

Alors que ces agents sont métabolisés et excrétés dans l'urine en métabolites inactifs, les récepteurs deviennent insaturés ce qui permet à l'histamine de se lier. Ce mécanisme nécessite donc une prise de ces agents sur une base régulière afin d'obtenir les bénéfices de l'effet thérapeutique maximal. Les antihistaminiques peuvent être déplacés du récepteur par de grandes concentrations d'histamine. De grandes concentrations d'antihistaminiques doivent donc être présentes afin d'être en compétition avec l'histamine pour les récepteurs.

Toutefois, l'incidence et la sévérité des effets secondaires augmentent avec les doses ce qui limite l'utilisation des antihistaminiques classiques.

c. Principales molécules [15,16]

Après la commercialisation de la première molécule en 1942, la phenbenzamine (Antergan), plus de 40 autres molécules antihistaminiques dites de « première génération » ont suivi :

On distingue la diphénhydramine (Bénadryl®), le dimenhydrinate (Dramamine® et autres), la carbinoxamine (Carbic-D® et autres), la chlorphéniramine (Chlor-trimeton®), la bromphéniramine (Dimetapp® et autres), l'hydroxyzine (Atarax® et Vistaril®), la cyclizine (Marezine®), la clémastine (Tavist®), la tripélennamine (PBZ®), la prométhazine (Phénergan®).

Tableau III : Liste non exhaustive des antihistaminiques de première génération

Familles	1ère génération
Alkylamines	Chlorphéniramine (Polaramine®)
Pipérazines	Hydroxyzine (Atarax®)
Pipéridines	Cyproheptadine (Périactine®)
Ethanolamines	Diphenhydramine (Actifed jour et nuit®, Nautamine®) Doxylamine (Donormyl®) Dimenhydrinate (Dramanine®, Nausicalm®)
Phénothiazines	Promethazine (Phenergan®) Alimemazine (Theralene®) Oxomemazine (Toplexil®) Mequitazine (Primalan®)
Ethylène diamines	Antazoline Pyrilamine Tripelenamine

(Université Mohamed V Rabat année 2016 Thèse n°127)

- LES DERIVES DE L'ETHYLENE DIAMINE.

Ce groupe, qui ne contient qu'une seule spécialité en France, est le plus ancien et le mieux connu. C'est à ce groupe qu'appartenait le Phenbenzamine : ANTERGAN*, qui a été le premier composé utilisé en clinique, mais aujourd'hui abandonné, au profit de produits plus efficaces et mieux tolérés.

Si la somnolence est un effet secondaire assez rare dans ce groupe, les effets digestifs sont en revanche assez communs.

Tableau IV : Histapyrrodine

DCI	R1	R2	N <RR3	Spécialité	Forme galénique et posologies
Histapyrrodine		**CH3**		**DOMISTAN**	**Comprimés à 25mg** **A=50 à 150 mg/j** **E=25 à 75 m**

Cette molécule se caractérise par une action immédiate, mais prolongée pendant 12 à 24 heures.

2. Dérivés de l'éthanolamine

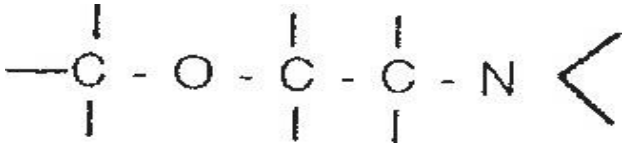


Figure 6 : Structure générale.

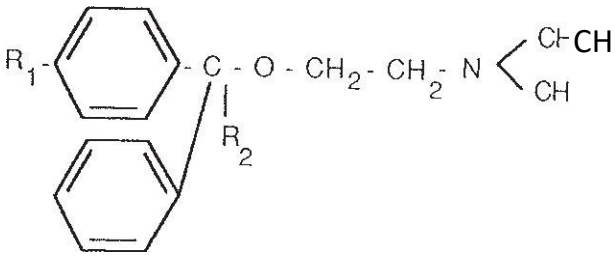
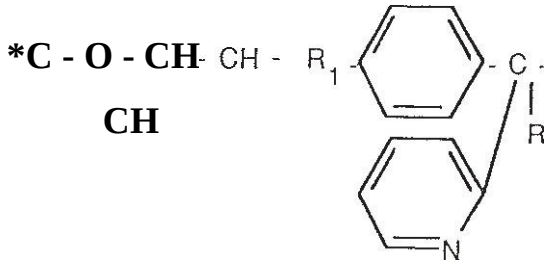


Figure 7 : Structure de la chlorphénoxamine

Tableau V : chlorphénoxamine et diphénhydramine

DCI	R1	R2	Spécialités	Formes galéniques et osolo ies.
Chlorphénoxamine	**Cl**	**CH3**	**SYSTRAL***	Comprimés à 20 mg sirop à 5 mg par c.à c. A = 20 à 80 mg/j E = 1 à 1,5 mg/kg/j N- l à m
Diphénhydramine		**H**	**ALLERGA***	Comprimés à 6 mg Crème à 3% A = 12 à 18 mg/j 12 mg/j N=6à9m



<u>Figure 8</u> : Structure de la Diphénhydramine

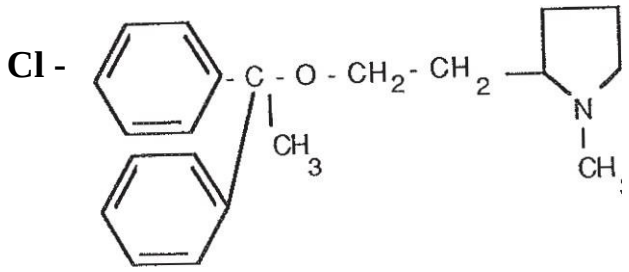
<u>Tableau VI</u> :

DCI	**RI**	**R2**	**Spécialités**	Formes galéniques et posologies.
Carbinoxamine	**Cl**	**H**	**ALLERGEFON**	Comprimés à 2 mg A = 6 à 12 mg/j E=2à6 m
Doxylamine	**H**	**CH3**	**MEREPRINE***	sirop = 6,25 mg/c.à c. A = 12,5 à 50 mg/j E = 12,5 à 37,5 mg/j N = 6,25 à 12,5 m

Ref :[34] :http //www .pharmaco

La Carbinoxamine a une action assez immédiate ; la protection se manifeste dans les 10 à 15 minutes qui suivent l'administration du comprimé. Sa durée d'action est de 3 à 4 heures.

La Doxylamine se caractérise par une demi-vie d'élimination de l'ordre de 10 heures. Cette molécule est largement biotransformée et éliminée par voie rénale.



<u>Figure 9</u> : Structure de la Doxylamine

Tableau VII : Clemastine

DCI	Specialité	Forme galénique et posologie
Clémastine	**TAVEGYL***	**Gélules à 1 mg** **A = 2 à 3**

L'absorption de ce produit est relativement lente, (temps d'obtention du maximum voisin de 4 heures) mais complète (98-100^0/0).

Les taux plasmatiques sont faibles et raduisentune forte affinité tissulaire.

Le métabolisme est intense.

L'élimination s'effectue en deux phases, l'une rapide (T. 1/2 = 3,4±1/4 h), l'autre plus lente (T 1/2 = 55±26 h). L'élimination se fait en grande partie par voie rénale (57^0 10) et en petite partie par voie biliaire (18 70).

Après administration de 2 mg trois fois par jour, l'état d'équilibre est atteint en 8 à 9 jours.

Remarque : nous venons d'apprendre récemment, que les laboratoires Sandoz décident I 'arrêt de commercialisation de cette spécialité.

Tous les dérivés de ce groupe ont un effet anti HI puissant, et possèdent une activité antimuscarinique. Ils ont tendance à provoquer une sédation, et la Carbinoxamine est la moins sédative.

Ils provoquent peu d'effets secondaires digestifs.

3 - LES DERIVES DES PROPYLAMINES.

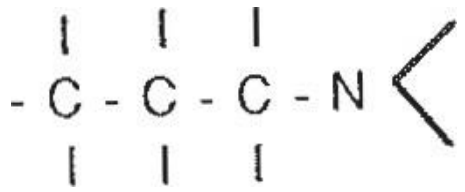


Figure 10 : Structure générale

Tableau VIII : les derivés des propylamines

DCI	**X**	**Specialités**	Formes galéniques et posologie •
Bromphéniramine		**DIMEGAN* DMEGAN CHRONULE •**	Comprimés à 4 mg sirop 2 mg par c.à c. A = 8 à 24 mg/j E = 4 à 12 mg/j N = 2 à 6 mg/j ampoules injectables à 10 mg A = 3 à 30 mg/j E>3 ans = 3 à 20 mg/j gélules à 12 mg A = 12 m 2 fois /
Dexchlorphéniramine		**POLARAMINE* POLARAWNE REPETABS***	Comprimés à 2 mg sirop à 0,5 mg/c. à c. A = 6 à 8 mg/j E=2à4mg/j N = 0,5 à 1 mg/j ampoules injectables à 5 mg A = 5 à 10 mg/j E>3 ans = 5 à 10 mg/j comprimés à 6 mg A = 6 m 2 fois/'

(**Université Mohamed v Rabat année 2016 Thèse n°127**)

La Bromphéniramine a une durée d'action de 4 à 6 heures.

Les chronules représentent une forme galénique originale, permettant d'augmenter la durée d'action du principe actif. Ainsi, une gélule contient plusieurs centaines de chronules ; ceux-ci vont se répandre dans le tube digestif, en laissant filtrer le principe actif par un processus complexe d'endoexosmose. Cette diffusion permet d'assurer une imprégnation constante de l'organisme, par le médicament : 10 à 12 heures.

La Chlorphéniramine, présente des effets d'apparition rapide, et sa durée d'action est longue.

Sa demi-vie chez l'adulte est de l'ordre de 20 heures. Elle augmente en cas d'insuffisance rénale, et chez l'enfant. Cette molécule est liée à $70^0/0$ aux protéines plasmatiques.

L'élimination se fait par voie urinaire. La diversité des formes galéniques de cette spécialité (comprimés, sirop, ampoules injectables) permet une large utilisation et des applications diverses. En effet, en cas de survenue de début de choc anaphylactique au cours d'une désensibilisation, l'allergologue pourra avoir recours à la forme injectable de la POLARAMINE*.

L'ACTIDILON* administré par voie orale, agit en moins d'une heure. Son activité est maximale en 3 heures et se prolonge environ 8 à 12 heures.

I-z PROACTIDLON* quant à lui, présente une action prolongée, par libération progressive du principe actif contenu dans les 3 couches du comprimé :

- La couche externe contient 2 mg de principe actif. L'action se fait sentir 10 minutes après la prise et dure 4 à 6 heures.
- La couche intermédiaire en contient 5,5 mg. L'effet dû à cette couche commence peu après le délitement de la première et dure 1 1 à 12 heures.
- Enfin, la couche interne, qui contient 2,5 mg de chlorhydrate de Tripolidine, donne un effet au bout de 11 heures, qui durera 5 heures.

Ainsi l'effet retard se prolonge à peu près 24 heures.

Les molécules de ce groupe chimique d'anti histaminiques HI sont efficaces à doses relativement faibles. Leurs effets sur le système nerveux central se manifestent sous une forme de stimulation, bien que certains malades présentent plus une somnolence.

4 - LES DERIVES DES PHENOTHIAZINES.

4 - 1 - LES DERLVES DE LA PHENOTHIAZINE ET DE L'ETHYLENE DIAMINE.

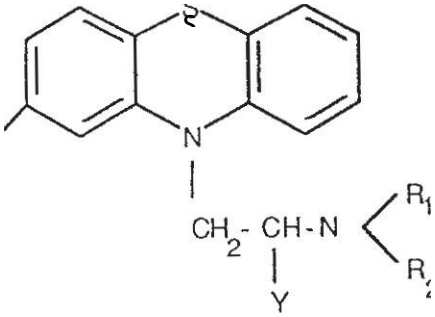


Figure 11 : Structure Générale

Tableau IX : derive des phenothiazines et de l'ethylene diamine

DCI				**Spécialités**	Formes galéniques et posologies
Prométhazine	**H**	**CH3**		**PHENERGAN***	Comprimés à 25mg sirop à 5 mg/c.à.c. A=IO à 150 mg/j E=IO à 50 mg/j N = 15 mg/j ampoules injectables à 50 mg A = 50 à 100 mg/j crème à 270
Dimétotiazine		**CH3**		**MIGRISTENE***	Gélules à 20 mg A = 20 à 40 mg/j E= l m
Isothypendyl	**H** **Et**	**CH3**		**ANDANTOL*** **ANDANTOL* RETARD**	Comprimés à 4 mg A = 12 à 24 mg/j E= 2 à 12 mg/j comprimés à 12 mg A = 12 ma 3 fois / -

(Université Mohamed v Rabat année 2016 thèse n°127)

Après administration orale, le pic de concentration maximum de la Prométhazine s'établit au bout de deux à trois heures ; la molécule est fortement liée aux protéines plasmatiques (plus de 90%). Sa demi-vie est de l'ordre de 7 heures après administration orale. Elle passe la barrière hématoencéphalique et la barrière placentaire. La Prométhazine est éliminée par voie urinaire.

Cette molécule présente des effets sédatifs importants. On évite de la prescrire chez les nourrissons, chez qui sa prise constitue un hypothétique facteur de risque dans la survenue de mort subite.

4.2. Les dérives de la phénothiazine et de l'amino propane.

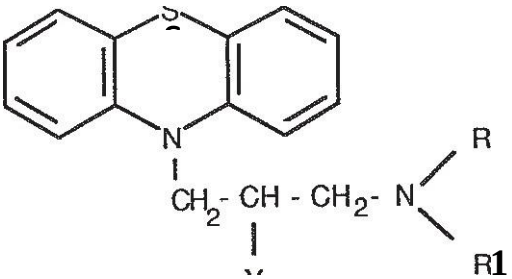
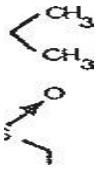
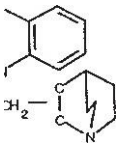


Figure 12 : Structure générale

Tableau X : les dérivés des phenothiazines et l'aminopropane

DCI			**Spécialités**	Formes galéniques et posologies.
Alimémazine	**CH3**		**THERALENE***	Comprimés à 5 mg sirop à 2,5 mg/c à c gouttes à 1 mg/goutte A = 5 à 40 mg/j E = 0,5 à 1 mg/kg/j N = 0,5 à 1 mg/kg/j ampoules injectables A -25 à 100 m
Oxomémazine	**CH3 et** 		**DOXERGAN***	Comprimés à 10mg sirop à 5 mg/c.à c. A = 10 à 40 mg/j E = 5 à 20 mg/j N = à 10 m

Méquitazine		**PRMALAN***	Comprimés à 5 mg A = 10 mg/j E =2,5 mg/ 10 kg/j sirop à 1,25 mg/mes. E. 1,25 m /5k

(**Rev Fr Allergol Immunol Clin 2001 ;41 :74-84**)

Après absorption orale d'Alimémazine, les taux sanguins sont maximums au bout de trois heures. L'élimination urinaire atteind $70^{0}10$ au bout de 48 heures. Sa demi-vie sérique est de 8 heures.

En revanche le sort de l'Oxomémazine dans l'organisme est inconnu.

La Méquitazine est rapidement absorbée. Le taux plasmatique maximal est atteint en 4 à 6 heures après prise orale. Sa demi-vie d'élimination est supérieure à 12 heures, ce qui permet la posologie de deux prises par 24 heures. Cette molécule présente une très forte diffusion vers les milieux extravasculaires. L'excrétion de la Méquitazine et de ses métabolites se fait essentiellement par voie biliaire. L'excrétion urinaire, sous forme inchangée est très faible. Des études autoradiographiques, ont montré l'absence de fixation de la Méquitazine sur les récepteurs HI cérébraux.

LES ANTI-H1 DE DEUXIEME GENERATION

a. Pharmacocinétique [17,18,19]

Après administration orale, l'absorption est en général rapide, en une à trois heures pour les molécules de dernière génération [16]. La demi-vie, également variable, entre quelques minutes (ébastine) et 20 heures (astémizole), 8,5 heures (terfénadine), 7-10 heures (cétirizine), 12-15 heures (loratadine) [16] ; toutefois celle de la loratadine est << biphasique >> avec des pics/l 1 heure et 15 heures.
Ainsi, ces différents médicaments se prêtent à une prise unique.

L'action est rapide pour tous les antihistaminiques de dernière génération (en particulier cétirizine, loratadine, féxofénadine), sauf pour l'astémizole où plusieurs jours sont nécessaires pour obtenir un effet clinique optimal.

Certaines molécules ont des métabolites actifs : desméthylastémizole (pour l'astémizole), féxofénadine (pour la terfénadine), descarboxyéthoxyloratadine (pour la loratadine), carbatine (pour l'ébastine) [18].

Le métabolisme des antihistaminiques de dernière génération dépend du cytochrome 3A4, un isoenzyme appartenant à la superfamille du cytochrome P450 présent dans le foie (30 %) et les intestins (70 %) (26, 27).

b. Pharmacodynamie [20]

À l'opposé des antihistaminiques classiques, les antihistaminiques de la seconde génération ne sont pas des inhibiteurs compétitifs. Ces agents se lient et se libèrent des récepteurs d'une manière non-compétitive et lente. En présence de grandes concentrations d'histamine, les antihistaminiques de la seconde génération ne sont pas déplacés des récepteurs.

Les nouvelles molécules antihistaminiques sont moins lipophiles que leurs prédécesseurs, de poids moléculaire plus élevé et en circulation, sont fortement liées aux protéines plasmatiques. Elles sont incapables de traverser la BHE, d'occuper les récepteurs H1 centraux et d'engendrer un effet sédatif.

De plus, ces molécules sont préférentiellement liées au système nerveux périphérique.

c. Principales molécules : [21]

Les premières molécules commercialisées sont la terfénadine et l’astémizole en 1981. Peu après leur introduction, plusieurs cas d’allongement de l’espace QT, d’arythmies telles que des torsades de pointe (forme particulière de tachycardie ventriculaire) ont été rapportés. La cardiotoxicité de ces molécules et leur retrait du marché en 1999 ont favorisé le développement de nouvelles molécules moins

sédatives et à priori moins cardiotoxiques: la cétirizine, la desloratadine, l'ébastine, la fexofénadine, la levocétirizine, la loratadine et la mizolastine avec comme objectif d'éviter aussi bien les effets indésirables typiques des antihistaminiques de première génération et en particulier la sédation, que les effets cardiaques des antihistaminiques de deuxième génération. Ces molécules diffèrent entre elles par plusieurs critères : la réversibilité de leur fixation au récepteur H1, leur distribution tissulaire, l'apparition ou non de métabolites actifs lors de leur métabolisme. Ces critères influent sur leur efficacité mais également sur leur tolérance. Elles sont parfois appelées antihistaminiques de troisième génération.

Tableau XI : Liste non exhaustive des antihistaminiques de deuxième génération

Familles	2ème génération
Pipérazinés	Cétirizine (Zyrtec®, Virlix®) Levocétirizine (Xyzall®)
Pipéridinés	Fexofénadine (Telfast®) Loratadine (Clarityne®) Desloratadine (Aerius®) Mizolastine (Mizollen®) Ebastine (Kestin®) Rupatadine (Wystamm®)
Autres	Bilastine (Inorial®, Bilaska®)

Notons que tous ces dérivés de la phénothiazine ont une activité anticholinergique importante, ainsi qu'un effet sédatif d'ailleurs souvent exploité (mis à part la Méquitazine).

La Prométhazine, est de plus utilisée pour ses vertues antiémétiques.

5 - LES DERIVES A CHAINE INTERMEDIAIRE CYCLIQUE.

CH - N

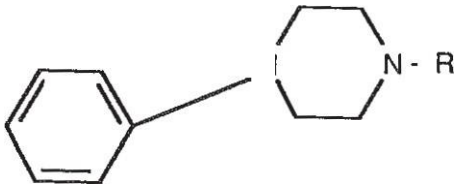


Figure 13 : Structure générale

Tableau XII : Derivés a chaine intermediaire cyclique

DCI	**X**		**Spécialités**	Formes galéniques et osolo ies.
Cétirizine	**Cl**	**CH2-CH2-O-CH2-COOH**	**VIRLIX * ZYRTEC ***	Comprimés à 10 mg 10 mg/j
Hydroxyzine	**Cl**	**CH2CH2-OCH2-CH20H**	**ATARAX ***	Comprimés à 25 mg comprimés à 100 mg sirop 10 mg/c à c. 50 à 100 mg/j E et N = 1 mg/kg/j ampoules injectables à 100 mg A = 100 à 300 mg/j an = I m /•
Buclizine			**APHILAN-R ***	Comprimés à 25 mg A = 25 à 50 mg/j 12,5 à 25m

[23] **79 ème édition. Paris : VIDAL :2003**

La Cétirizine est un antihistaminique récent, dit de nouvelle génération, qui se caractérise par l'absence d'effet dépresseur sur le système nerveux central.

Ses caractéristiques pharmacocinétiques sont intéressantes. La Cétirizine est très rapidement absorbée au niveau du tube digestif, et d'une manière quasi complète. Son absorption n'est pas modifiée par les repas. Le pic sérique est atteint entre 30 et 60 minutes. La fixation aux protéines plasmatiques est voisine de 9370 et n'est

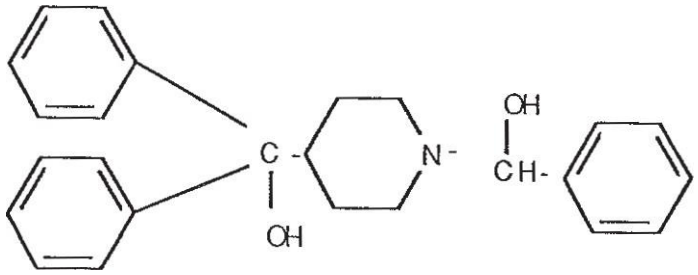
pas affectée par une administration répétée. La demi.vie de la Cétirizine est voisine de 9 heures.

Son taux de métabolisation est très bas, du fait d'un premier passage hépatique faible.

L'excrétion urinaire sous forme de produit inchangé, est une voie majeure d'élimination du produit (6070).

L'Hydroxyzine est rapidement absorbée par le fractus gastro intestinal, et est entièrement métabolisée : il n'y a pas d'excrétion urinaire intacte de ce produit. Le taux plasmatique maximal, après une prise orale, est obtenu en 2 heures à 2 heures 30. Le délai d'action est d'environ 20 minutes ; la durée d'action varie de 6 à 8 heures.

6 - LES DERIVES DE LA PIPERIDINE.

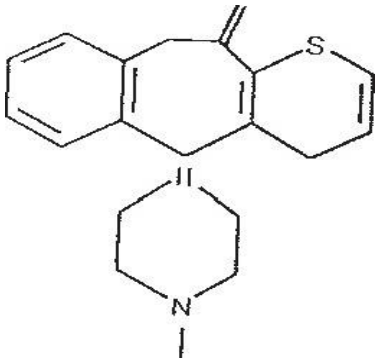


<u>Figure 14</u> : Formule de la Terfénadine • . TELDANE*

La Terfénadine est bien absorbée par le tractus gastro intestinal. Des taux plasmatiques mesurables sont observés dans la demi-heure qui suit l'administration orale d'une dose normale ; les pics de concentration sont atteints dans les deux heures. La molécule n'est plus détectable dans le plasma après 12 heures, ce qui prouve une importante distribution tissulaire. Elle est très largement liée aux protéines plasmatiques (98%) ; ceci expliquerait l'absence d'effet sédatif de la Terfénadine, car les molécules liées aux protéines sont incapables de franchir la barrière hémato encéphalique.

Sa demi-vie est d'environ 20 heures.

La Terfénadine est rapidement et largement métabolisée (plus de 99 ^{0}10). L'excrétion s'opère à 60% par les fèces, et à 40^{0}/0 par les urines.



<u>Figure 15</u> : Formule du Kétotifène : ZADITEN*

CH3

Gélules à I mg.

Solution buvable à 1 mg/mesure.

A = 1 mg/j puis 2 mg/j.

E>3 ans = même dose.

E>6 mois — I mg/j.

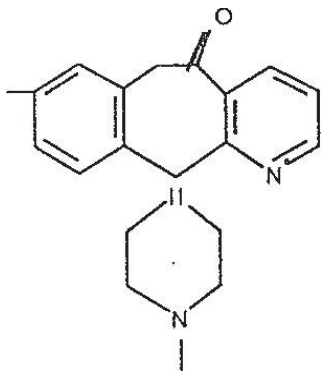
L'absorption du produit est rapide et bonne. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est en moyenne de 75 ^{0}10.

Le métabolisme du Kétotifène est important ; on retrouve ses métabolites libres et glucuroconjugués, dans le plasma et l'urine. Le temps de demi-vie de la molécule est d'environ 20 heures.

L’excrétion se fait surtout par voie urinaire et particulièrement sous forme de dérivés glucuroconjugués.

Chez l'enfant, les taux plasmatiques sont identiques à ceux de l'adulte, à même posologie en mg/j. En revanche, chez le nourrisson et le jeune enfant de 6 mois à 3

ans, les taux plasmatiques sont doubles de ceux observés chez l'enfant de plus de 3 ans et l'adulte.



<u>Figure 16</u> : Formule de la Loratadine : CLARITYNE*.

COOC H - comprimés à 10 mg.

- A et E>12 ans = 10 mg/j.

Les propriétés pharmacocinétiques de la Loratadine, anti H1 de nouvelle génération, ont largement été étudiées chez l'animal comme chez l'homme. Ce sont elles qui permettent la posologie d'une prise unique quotidienne. Cette molécule se caractérise par une absorption rapide et forte. Elle est très fortement liée aux protéines plasmatiques (9870).

Elle est très largement métabolisée, et le pic plasmatique maximal est obtenu environ 1 heure après administration. La Loratadine sous forme inchangée, présente une décroissance rapide, biphasique, correspondant à des demi-vies de 1 heure et 15 heures, en moyenne. Son métabolite actif présente également une cinétique biphasique, correspondant à des demi-vies de 2,3 heures et 12,2 heures.

Loratadine et métabolites sont éliminés pour 41 % par les fèces et 40% par les urines. C'est l'excrétion urinaire qui est la plus rapide.

La Loratadine ne franchit pas la barrière hémato encéphalique, mais traverse la barrière placentaire.

Notons en outre, que ces caractères pharmacocinétiques ne sont pas significative

IV.3.1.4 Effets des antihistaminiques H1 :

a. Effets sur la peau [23,24]

Au niveau de la peau, les antihistaminiques H1 inhibent la triade de Lewis (papule, érythème, prurit) induite par l'injection d'allergènes ou de chlorhydrate d'histamine. En pratique, il faut les arrêter avant la réalisation des prick-tests cutanés d'allergie, pendant une durée qui varie de quelques jours à deux mois : trois jours (Méquitazine), une semaine (cétirizine, loratadine), 15 jours (kétotifène), quatre à huit semaines (astémizole). L'inhibition de la réaction cutanée induite par l'histamine varie largement selon l'antihistaminique considéré.

Dans l'étude de Monroe et al [24], l'inhibition la plus forte est obtenue avec la cétirizine. Toutefois, il n'y a pas de corrélation entre l'inhibition de la réaction cutanée induite par l'histamine et l'efficacité clinique des antihistaminiques.

b. Effets anti-inflammatoire et antiallergique [25,26]

La plupart des molécules possèdent en plus de leur activité anti-H1 d'autres propriétés antiallergiques (tableau 2). Ainsi la cétirizine, la loratadine, et la fexofénadine inhibent l'expression des molécules d'adhésion. La cétirizine, la levocétirizine, et la loratadine inhibent le recrutement des éosinophiles et la libération de médiateurs lipidiques. La cétirizine et la desloratadine inhibent les mécanismes sécrétoires au niveau des mastocytes et des basophiles et la libération de médiateurs intragranulaires.

Tableau XIII : les principales propriétés antiallergiques constatées avec des anti-H1 reconnues après des tests

- Kétotifène, oxatomide inhibent la dégranulation mastocytaire [15]
- Kétotifène inhibe la captation de Ca par les mastocytes [15]
- Kétotifène inhibe la réaction cutanée au PAF [28]
- Kétotifène inhibe l'activité anti-adhérente du LTC4 [13]
- Diméthpyridène n'inhibe pas l'activité anti-adhérente du LTC4 [13]
- Hydroxyzine inhibe la libération d'histamine
- Cétirizine inhibe la libération d'histamine et PGD_2 [12] ; activités non décrites pour terf. et astémizole à ce moment
- Cétirizine inhibe la migration des éosinophiles [12]
- Loratidine inhibe partiellement le bronchospasme induit par le PAF [25]
- Loratidine n'inhibe pas le bronchospasme induit par LTC4 [25]
- Loratidine a une activité anticholinergique [10]
- Loratidine inhibe l'histaminolibération des cellules soumises à con. A ou ionophore [25]
- Terfénadine inhibe partiellement le bronchospasme induit par le PAF [24]
- Méquitazine inhibe la réaction cutanée à la protéine A, idem pour la cétirizine

(Université Mohamed v Rabat these n°127 année 2016)

c. Effets indésirables

- **CENTRAUX [27]**

Ce sont les effets secondaires principaux des molécules de première génération. Les signes cliniques les plus couramment observés sont une sédation, une sensation vertigineuse, des troubles de la coordination et de la concentration, et occasionnellement une stimulation paradoxale. Les anti-H1 de deuxième génération sont considérés comme dépourvus d'effets centraux lors de leur utilisation aux doses thérapeutiques.

Chez l'enfant, une perturbation des fonctions cognitives et une diminution des performances scolaires ont été objectivées lors de l'administration de doses thérapeutiques de molécules de première génération [28].

- **CARDIAQUES [29]**

Ils sont l'apanage des molécules de deuxième génération. La survenue de troubles du rythme cardiaque potentiellement létaux à type de torsades de pointe,

tachycardie ventriculaire, bloc atrio-ventriculaire, voire d'arrêt cardiaque, a été rapportée après l'administration de deux molécules de deuxième génération (terfénadine et astémizole) qui ont depuis été retirées du marché. Ces molécules étaient susceptibles d'entraîner le blocage de certains canaux potassiques dans les myocytes ventriculaires, ce qui produisait un allongement de l'espace QT.

- **GASTRO-INTESTINAUX [30]**

Ils étaient observés lors de l'utilisation de certains anti-H1 de première génération (pyrilamine, antazoline, tripelennamine) qui pouvaient entraîner nausées, diarrhée, perte d'appétit et douleurs épigastriques.

- **ANTICHOLINERGIQUES [31]**

Ils surviennent lors de l'utilisation de la quasi-totalité des molécules de première génération. Les principaux effets observés sont une sécheresse buccale, de la muqueuse nasale et de la gorge. Le risque des autres effets atropiniques est beaucoup moins marqué chez l'enfant que chez l'adulte : glaucome, dysurie, rétention aigue d'urines.

- **EFFETS SECONDAIRES PLUS ANECDOTIQUES [32]**

La survenue d'éruptions cutanées a été rapportée lors de l'utilisation de certains anti-H1. Chez l'enfant, il faut aussi penser des intolérances aux conservateurs (benzoates).

Ainsi la diphenhydramine peut entraîner des éruptions eczématiformes [17], la cétirizine et l'hydroxyzine peuvent entraîner des urticaires [18]. Ces mêmes molécules ainsi que la loratadine et la diphenhydramine ont également été incriminées dans la survenue d'érythèmes pigmentés fixes [19-20]. Les phénothiazines peuvent être à l'origine de photosensibilisations, prescription à éviter au moment des expositions solaires.

3.1.5 Principales indications : [33]

Les indications générales des antihistaminiques précisées par l'AMM, figurant aux dictionnaires Doroz et Vidal sont au nombre de quatre :

- traitement symptomatique des dermatoses allergiques (urticaires, formes bénignes des œdèmes de Quincke, réactions locales bénignes dues aux piqûres d'insectes) ;
- traitement symptomatique des rhinites et des rhino sinusites périodiques ou apériodiques et des conjonctivites allergiques ;
- traitement symptomatique adjuvant des dermatoses prurigineuses (eczéma, prurigo)
- prévention des réactions secondaires (recrudescence des manifestations allergiques) lors des traitements de désensibilisation spécifique.

3.1.6 Contre-indications : [9,22,23]

Les antihistaminiques H1 de première génération présentent de nombreux effets secondaires (avec la sédation en tout premier plan), limitant sérieusement leur utilisation, alors que les antihistaminiques H1 plus modernes, sont souvent non sédatifs et bien tolérés. Cette possibilité, même rare, doit cependant être prise en compte lors d'une première prescription.

La plupart des anti-H1 de première génération possèdent des propriétés pharmacologiques non liées à leur action sur le récepteur H1 et bloquent par exemple de façon dose-dépendante, les récepteurs muscariniques. Ce qui contreindique ces molécules en cas de glaucome par fermeture de l'angle et d'adénome prostatique.

Certaines spécialités contiennent du lactose (Atarax® comprimés, Tinset® comprimés, Primalan® comprimés, Aerius®, Mizollen®), ils sont contreindiqués en cas de galactosémie congénitale, déficit en lactase et troubles de malabsorption. [23]

- **Chez l'enfant :**

Chez l'enfant de moins de 2 ans, seules la méquitazine et l'oxatomide peuvent être prescrites. À partir de 2 ans, la cétirizine et la loratadine peuvent aussi être administrées.

Tableau XIV : les Anti-H1 autorisés chez l'enfant en fonction de l'âge

Tableau 2
Anti-H1 et enfance

Forme nourrisson	Tinset® sirop, Polaramine® sirop, Dimégan® sirop, Primalan® sirop
Pas avant 1 an	Théralène® sirop, Phénergan® sirop
À partir de 2 ans	Zyrtec® sirop, Clarityne® sirop, Aerius® sirop
Plus de 6 ans	Périactine® sirop, Quitadrill® comprimé, Polaramine® comprimé, Théralène® comprimé, Aphilan® comprimé, Dimégan® sirop, Périactine® comprimé
À partir de 12 ans	Telfast®, Mizollen®, Kestin®, Aérius®, Dimégan® gélule

(Université Mohamed v –Rabat thèse n°127 année 2016)

Grossesse et allaitement :

Durant la grossesse, la plupart des anti-H1 sont contre-indiqués. La dexchlorphéniramine (Polaramine) peut être utilisée durant les 2 premiers trimestres de grossesse. La cétirizine (Virlix, Zyrtec) peut être utilisée durant les 2 derniers trimestres de grossesse.

La majorité des antihistaminiques H1 passe dans le lait maternel. Compte tenu des possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du nouveau-né, et plus encore des risques d'apnées du sommeil évoqués avec les phénothiazines, ces médicaments sont déconseillés en cas d'allaitement.

Tableau XV : les anti-H1 autorisés chez la femme enceinte

Anti-H1 et grossesse

Chronologie	Spécialité
Avant le troisième mois	Polaramine®
Après le troisième mois	Zyrtec®
Pas pendant grossesse	Tinset®, Aphilan®, Dimégan®
Pas pendant le premier trimestre	Atarax®
Troisième trimestre avec surveillance de l'enfant à la naissance (effet anti-cholinergique)	Phénergan®, Théralène®, Primalan®

METHODOLOGIE

METHODOLOGIE

1. Cadre d'étude

Notre étude a été réalisée dans douze officines choisies au hasard dans le district de Bamako. Bamako, fondée par les Niares (ou Niakate) est la capitale et la plus grande ville du Mali. Principal centre administratif du pays et doté d'un important port fluvial sur le Niger et centre commercial rayonnant sur toute la sous- région. Avec une superficie de 267 km carré le district de Bamako a une population estimée à environ 3 millions d'habitants en 2015.le district est divisé en 6 communes dont 4 sur la rive gauche du fleuve Niger et comportant 66 quartiers. Le district regroupe 282 officines privées de pharmacie.

2. Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude transversale à caractère prospectif portant sur la qualité de prescription et de dispensation des antihistaminiques H1 en milieu officinal dans le district de Bamako 01 / 02/ 2019au 01 / 03/ 2020

3. Echantillonnage

Nous avons eu un échantillon de 210 dispensations dans des officines où l'enquete a été menée. Les douze (12) officines choisies sont situées dans les six (6) communes du district de Bamako.

Elle a consisté à recueillir les informations sur toutes les ordonnances comportant au moins un antihistaminique H1 au niveau de l'officine pour les porteurs d'ordonnance, et à des observations et questions pour les dispensations en automédication.

4. Population d'étude

Notre étude a concerné tous les patients qui se sont présentés à l'officine pour se procurer au moins un antihistaminique H1 pendant la période d'étude, quelle que soit la modalité (prescription, automédication).

➢ Critères d'inclusion :

Ont été incluses dans notre, toutes les ordonnances des patients comportant au moins un antihistaminique H1 qui fera l'objet d'une dispensation dans les officines concernées par l'étude ; ainsi que toute autre demande de l'antihistaminique H1 quelle qu'en soit la forme (ancienne boite ; demande verbale etc.).

➢ Critères de non inclusion

N'ont pas été incluses dans notre étude, les ordonnances ne contenant pas de l'antihistaminique H1 ; ainsi que les personnes non consentantes.

5. Technique de collecte

Pour réaliser cette étude, nous sommes allés à partir d'une fiche d'enquête validée par l'encadreur (annexe 1). La fiche d'enquête nous a permis de collecter des informations sur la provenance des ordonnances, les caractéristiques des patients ; les médicaments prescrits, les prescripteurs et les dispensateurs ainsi aussi d'identifier les cas d'automédication.

6. Les variables

6.1 Les différents types de variables

Les variables pris en compte par notre étude sont les suivantes :

- Les modalités de dispensation
- Le profil sociodémographique des patients : l'âge et sexe
- La conformité de l'ordonnance
- Les types de médicaments : DCI ou spécialités
- Qualité de la prescription
- Qualification du prescripteur
- Qualification du dispensateur
- La provenance de l'ordonnance

6.2 Définitions opérationnelle des variables

➢ Modalité de dispensation :

Elle regroupe l'ensemble des voies et moyens qui ont été utilisés par les patients pour obtenir les médicaments à la pharmacie, qu'elle soit sur prescription médicale ou par automédication.

Prescription médicale : notre étude a considéré comme prescription médicale toute ordonnance provenant d'une structure de santé ; qu'elle soit prescrite par un médecin ou par un autre agent de santé.

Automédication : selon l'OMS l'automédication consiste dans le fait qu'un individu recourt à un médicament de sa propre initiative ou de celle d'un proche dans le but de soigner une affection ou un symptôme qu'il a lui-même identifié, sans avoir recours à un professionnel de santé.

Nous allons considérer l'automédication comme toute dispensation de l'antihistaminique H1faite à la pharmacie sur présentation d'une ancienne boite ou une ancienne ordonnance, par demande verbale ou sur conseil du dispensateur ; dans l'intention d'une utilisation personnelle.

➢ Analyse pharmaceutique des prescriptions

Elle comporte deux aspects : l'analyse règlementaire (étudie la conformité de l'ordonnance) et l'analyse pharmacologique (étudie la qualité de la prescription).

✪ Détermination de la conformité de l'ordonnance

Une ordonnance est un document sur lequel le médecin note sa prescription médicale. L'ordonnance peut comporter aussi bien une liste de médicaments, que recommander des séances de kinésithérapie, des examens radiologiques ou sanguins ou encore des cures thermales.

Notre étude a considéré comme ordonnance toute prescription médicale provenant d'une structure sanitaire, quelle que soit sa place dans la pyramide sanitaire. Elle sera appréciée en fonction des paramètres suivants :

✓ **Format** : Le format recommandé pour une prescription médicale est de 18 cm de long sur 13 cm large.

✓ **Identification du patient :** Elle doit comporter les informations suivantes :

Le nom et prénom du patient ;

Le poids du patient ;

L'âge en année ;

Le sexe : féminin ou masculin.

✓ **Le nom du médicament :**

Pour notre étude les noms des médicaments doivent être correctement écrits et de manière bien lisible.

✓ **La durée du traitement**

La durée du traitement sera indiquée par une durée établie en jours, en semaine ou en mois.

✓ **Le renouvellement**

Toute prescription médicale doit comporter une mention concernant le renouvellement. Cependant, les prescriptions qui ne portaient aucune mention sur le renouvellement seront considérées comme non renouvelables.

✓ **La posologie**

Le terme posologie désigne le tableau des doses auxquelles un médicament doit être administré en fonction de l'âge, le poids etc. En cas de doute, le pharmacien est prié de préciser la posologie avec le prescripteur avant de dispenser les médicaments. Dans le cas échéant, il doit agir selon le principe de prudence qui consiste à délivrer le plus faible dosage. Nous avons comme référence le Vidal.

✓ **La date de prescription**

Il est important que la date d'émission figure sur toutes les prescriptions pour identifier les cas d'automédication.

✓ **<u>L'identité du prescripteur</u> : L'identification du prescripteur devait contenir :**

Le nom et prénom ;

La signature ;

Le cachet ;

L'adresse et le contact (numéro de téléphone).

✓ **<u>La qualification du prescripteur</u>**

Il s'agit de déterminer si l'auteur de l'ordonnance est un :

- Médecin spécialiste ;
- Médecin généraliste ;
- Un étudiant(e) faisant fonction d'interne ;
- Un infirmier(e) d'état ;
- Ou autre personnel de la santé.

✪ **<u>Détermination de la qualité de la prescription</u>**

La qualité des prescriptions a été déterminée selon les règles de bonne prescription. Les paramètres suivants seront vérifiés (présence, absence) :

- Nom, prénom et qualification du prescripteur ;
- Signature, cachet et adresse du prescripteur ;
- Nom, prénom, âge, sexe, poids du patient ;
- Nom du médicament ou du produit prescrit ;
- Date de prescription ;
- Posologie du médicament ;
- Durée de traitement, présentation du médicament ou le nombre de renouvellement.

Un barème a été établi pour juger la qualité des prescriptions :

- Présentation de l'ordonnance en quinze (15) points,
- Respect des interactions médicamenteuses en trois (3) points.

✓ **Présentation de l'ordonnance :**

Score consensuel

Nom et prénom du patient……. 1point

Age du patient……1point

Sexe du patient……2points

Poids du patient……...1point

Nom et prénom du prescripteur……...1point

Qualification du prescripteur…….. 1point

Adresse du prescripteur……1point

Cachet du prescripteur……..2points

Signature du prescripteur…… 1point

Date de la prescription…… 1point

Posologie des médicaments…… 3points

Respect des interactions médicamenteuses……. 3 points.

L'absence de chacun de ces éléments va correspondre à zéro point.

Au total dix-huit (18) points possibles qui seront répartis comme suit :

Le niveau de qualité a été classé en :

Score standard

- Mauvaise prescription = 0-5 points
- Prescription acceptable = 6-10 points
- Bonne prescription = 11-15 points
- Très bonne = 16 points et plus.

✓ **Interactions médicamenteuses :**

On distinguera les interactions significatives et les interactions non significatives.

- Interactions non significatives : Pour notre étude, elles ont été concernées par les interactions qui normalement n'ont pas pu diminuer ou potentialiser la pharmacocinétique et la Pharmacodynamie des antihistaminiques H1.

Il s'agit là, des associations qui ne sont pas à l'origine d'une accumulation des antihistaminiques H1 dans l'organisme ; ou d'une élimination accélérée de la statine de l'organisme.

- Interactions significatives : elles ont été définies par les associations médicamenteuses qui ont pu neutraliser ou inhiber la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie des antihistaminiques H1, c'est-à-dire les types d'association qui sont à l'origine d'une accumulation de l'antihistaminique H1 dans l'organisme.

Les interactions médicamenteuses ont été jugées sur la base des mécanismes des interactions. Le jugement sera fait avec le référentiel Vidal.

Types de dénomination

- DCI : il s'agit de la dénomination commune internationale,
- Spécialité,

Qualification du prescripteur :

- ✓ Médecin spécialiste,
- ✓ Médecin généraliste,
- ✓ Etudiant(e) faisant fonction d'interne en médecine ou en pharmacie
- ✓ Infirmier(e) ,

Qualification des dispensateurs :

- Pharmacien : Un pharmacien ou docteur en pharmacie est un professionnel de la santé, spécialiste du médicament, dont le rôle consiste, entre autres, à assurer la conformité de la prise en charge pharmaceutique et l'éducation thérapeutique du patient. Dans la plupart des pays, il possède le titre de docteur en pharmacie. Au MALI, le pharmacien termine sa formation après soutenance d'une thèse d'exercice et prestation du serment de Galien.
- Etudiant(e)s en pharmacie : il s'agit surtout des étudiants en Pharmacie qui ne sont pas encore des étudiants exerçants une fonction d'interne.

- Les vendeurs : regroupent tout le personnel dispensateur de l'officine excepté les pharmaciens et les étudiants en pharmacie.

7. Considération éthique

L'étude étant une étude de thèse d'exercice nous avons demandé une autorisation de notre directeur de thèse et du décanat de la Faculté de pharmacie, à travers lesquelles celle de l'Ordre des pharmaciens, afin d'aviser les pharmaciens des officines choisies.

Les informations personnelles concernant le prescripteur, le patient ou le dispensateur n'ont été point mentionnées sur la fiche de collecte des données dans le souci de maintenir la confidentialité.

8. Saisie et analyse des données

La saisie et le traitement des données ont été effectués à l'aide des logiciels suivants : Microsoft office Word, Excel 2013 et SPSS version 25.

RESULTATS

RESULTATS

1. Profil sociodémographique

Tableau XVI : répartition selon le sexe des patients

Sexe	Effectif	Pourcentage
Féminin	133	63,33
Masculin	77	36,67
Total	**210**	**100,0**

Le sexe féminin a été la plus représenté soit 63,33% des cas avec un ratio de 0,58

Tableau XVII : répartition des patients selon la tranche d'âge

Tranche d'âge en année	Effectif	Pourcentage
[0-15[	91	43,33
[15-30[	31	14,76
[30-45[	34	16,19
[45-60[	30	14,28
[60-75[	15	7,14
[75-90[	8	3,81
[90 et plus[	1	0,48
Total	**210**	**100,0**

Les enfants de moins de 15 étaient les plus représentés au cours de notre étude avec 43,33% des cas.

Tableau XVIII : répartition des patients selon le niveau d'instruction

Niveau d'instruction	Effectif	Pourcentage
Non scolarisé	113	53,9
Scolarisé	97	46,1
Total	**210**	**100,0**

Nous avons constaté que les patients non scolarisés étaient les plus représentés 53,9%

Tableau XIX : répartition des patients selon la profession

Profession	Effectif	Pourcentage
Ménagère	44	21,0
Commerçant(e)	22	10,5
Ouvrier	13	6,2
Enseignant(e)	3	1,4
Sans emplois	88	42.5
Autres	40	19.04
Total	**210**	**100,0**

Autres : Emplois non précise

Nous avons constaté que dans la majorité des cas que la profession des patients n'était pas précisée soit 19,04%. A côté des sans-emplois qui représentaient 42,5%.

Tableau XX : répartition selon la présence du nom et prénom des patients sur l'ordonnance

Nom et prénom	Effectif	Pourcentage
Présence de nom	208	100,0
Absence de nom	00	0,00
Total	208	100,0

Presque toutes les ordonnances portaient le nom des patients soit à 100% .

Type d'ordonnance :

Tableau XXI : répartition selon les modalités de dispensation

Type de la prescription	Effectif	Pourcentage
Prescription médicale	**208**	**99,0**
Automédication	02	1,0
Total	**210**	**100,0**

Parmi les 210 dispensation faites au cours de notre étude 208 étaient des prescriptions soit 99,0%. Les deux (2) sans ordonnances étaient une automedication par habitude de renouvellement

2. Qualité de la prescription

b-Molécules prescrites :

- **Les médicaments Antihistaminiques H1**

Tableau XXII : répartition des antihistaminiques H1 prescrits selon leur fréquence

Classe des Anti-H_1	Effectif	Pourcentage
Desloratadine	72	**34,62**
Mequitazine	31	14,90
Bilastine	22	10,58
Cyproheptadine	20	9,62
Rupatadine	12	5,77
Loratadine	11	5,29
Cétirizine	9	4,33
Hydroxyzine	9	4,33
Promethazine	7	3,37
Doxylamine	5	2,4
Ebastine	2	0,96
Fexofenadine	3	1,44
Ketotifène	2	0,96
Alimemazine	1	0,48
Dexchloramine	1	0,48
Meclozine	1	0,48
Total	**208**	**100,0**

La desloratadine a été la molécule la plus prescrite soit 34,62% qu'elle soit prescrite en DCI ou en spécialité suivi de la Mequitazine avec 14,9%

Tableau XXIII : répartition selon la forme galénique des antihistaminique H1 prescrits

Forme galénique des Anti-H1	Effectif	Pourcentage
Comprimé	123	**59,13**
Sirop	80	38,46
Ampoule buvable	4	1,92
Injectable	1	0,48
Total	**208**	**100,0**

La forme comprimée a été la plus prescrite soit 59,13% suivi de la forme sirop avec 38,1%. La seule forme injectable rencontrée était la prométhazine (phenegan injectable)

Tableau XXIV : répartition selon le type de médicaments antihistaminiques H1 prescrit

DCI/Spécialité des Anti-H1	Effectif	Pourcentage
Spécialité	205	**98,56**
DCI	03	1,44
Total	**208**	**100,0**

Les médicaments antihistaminiques H1 prescrits étaient majoritairement en spécialité soit 98,56%

Tableau XXV : répartition des médicaments antihistaminiques H1 selon l'indication du dosage sur l'ordonnance

Dosage des Anti-H1	Effectif	Pourcentage
Indication du dosage	154	**74,04**
Non indication du dosage	54	25,96
Total	**208**	**100,0**

Le dosage des médicaments antihistaminiques H1 était majoritairement précisé avec 74,04%

Tableau XXVI : répartition des médicaments antihistaminique H1 selon la présence de la posologie

Posologie des Anti-H1	Effectif	Pourcentage
Présence de la posologie	192	**92,31**
Absence de la posologie	16	7,69
Total	**208**	**100,0**

La posologie était précisée pour la plus grande partie des anti-H1prescrits soit 92,31%.

Tableau XXVII : répartition selon la fréquence de prescription des antihistaminiques H1 et les autres classes de médicaments prescrits

Classes de médicaments	Effectif	Pourcentage
Antihistaminiques H1	208	**35,31**
Antibiotique	83	14,09
Corticoïde	75	12,73
Antitussif	50	8,49
Antiinflammatoire	32	5,43
Antipaludiques	22	3,74
Antiulcéreux	16	2,72
Antifongique	11	1,87
Antiparasitaires	10	1,70
Autres*	67	11,38
Total	**589**	**100,0**

Autres : Antihypertenseurs, antiagrégant, antiasthmatiques, antibiotiques + corticoïde, statines, antispasmodiques, anticholinergiques, décongestionnant nasal, antigrippal.

Les antibiotiques étaient les plus prescrits avec 14 ,09% suivis des corticoïdes 12,73%

Tableau XXVIII : répartition des ordonnances selon la présence de la date de la prescription

Date de la Prescription	Effectif	Pourcentage
Présence date de prescription	**171**	**82,21**
Absence date de prescription	37	17,79
Total	**208**	**100,0**

Nous avons constaté que 82,21% des prescriptions comportaient la date de la prescription

Tableau XXIX : répartition des ordonnances selon l'indication de la durée du traitement

Durée du traitement	Effectif	Pourcentage
Non indication de la durée	**112**	**53,85**
Indication de la durée	96	45,15
Total	**208**	**100,0**

La durée du traitement n'était pas sur plus de la moitié de nos dispensations soit 53,85%

Tableau XXX : répartition des ordonnances selon la lisibilité de la prescription

Lisibilité	Effectif	Pourcentage
Lisible	**206**	**99,04**
Non lisible	02	0,96
Total	**208**	**100,0**

Les ordonnances étaient lisibles à 99,04%

3. Identification du prescripteur

Tableau XXXI : répartition selon la présence nom du prescripteur sur l'ordonnance

Nom du prescripteur	Effectif	Pourcentage
Présence nom du prescripteur	206	99,04
Absence nom prescripteur	02	0,95
Total	**208**	**100,0**

Seulement 0,96% des 210 de notre échantillon ne comportaient pas le nom du prescripteur

Tableau XXXII : répartition des ordonnances selon la présence du cachet du prescripteur

Cachet du prescripteur	Effectif	Pourcentage
Présence du cachet	206	**99,04**
Absence du cachet	02	0,96
Total	**208**	**100,0**

A la réserve de 2 dispensations sans ordonnance, toutes les ordonnances avaient le cachet du prescripteur soit 99,04%

Tableau XXXIII : répartition des ordonnances selon la présence de la signature du prescripteur

Signature du prescripteur	Effectif	Pourcentage
Présence de signature	206	**99,04**
Absence de signature	02	0,96
Total	**208**	**100,0**

Les ordonnances avaient la signature du prescripteur soit 99,04%

Tableau XXXIV : répartition selon qualification du prescripteur

Identité du prescripteur	Effectif	Pourcentage
Médecin	186	89,42
Infirmier	18	8,65
Sagefemme	4	1,92
Total	**208**	**100,0**

89 ,42% des prescriptions étaient faites par des médecins

Autre : prescripteur non identifié

Tableau XXXV : répartition selon la qualification du médecin

Type de médecin	Effectif	Pourcentage
Généralistes	167	89,8
Spécialistes	19	10,2
Total	**186**	**100,0**

89,8% des médecins étaient des généralistes

Les spécialistes étaient des : ORL, Ophtalmologue, Pédiatre, Gastrologue etc….

Tableau XXXVI : répartition selon la qualification du dispensateur

Qualification du dispensateur	Effectif	Pourcentage
Vendeur	158	75,2
Etudiant	42	20,0
Pharmacien	10	4,8
Total	**210**	**100,0**

La majorité des dispensations à l'intérieur de l'officine a été effectué par un vendeur

Tableau XXXVII : répartition des ordonnances selon le nombre de médicament

Nombre de médicament	Effectif	Pourcentage
1	19	9,13
2	52	25
3	90	43,27
4	43	20,67
5	4	1,92
Total	**208**	**100,0**

Le minimum du nombre de médicament sur l'ordonnance a été 3 et le maximum 5

Tableau XXXVIII : répartition des ordonnances selon la provenance

Provenance d'ordonnance	Effectif	Pourcentage
CS Réf	100	**48,08**
Clinique	27	12,98
CS Com	20	9,62
Hôpital	12	5,77
Autres	49	23,56
Total	**208**	**100,0**

La majorité de nos prescriptions venaient des CSREF soit 48,08%

Autres : provenance non connue

4. Interactions médicamenteuses :

Tableau XXXIX : répartition des ordonnances selon le respect des éventuelles interactions médicamenteuses sur l'ordonnance

Respect des interactions	Effectif	Pourcentage
Respect d'interaction	205	98,56
Non-respect d'interaction	3	1,44
Total	**208**	**100,0**

Sur les ordonnances reçues au cours de l'étude, il y'avait des interactions médicamenteuses dans 1,44%des cas

5. Catégorisation de la prescription :

Tableau XL : répartition des ordonnances selon la catégorie de prescription

Catégorie du niveau de prescription	Effectif	Pourcentage
Bonne	163	78,37
Passable	38	18,27
Mauvaise	7	3,37
Total	**208**	**100,0**

Au cours de notre étude 18,27% des ordonnances reçues étaient passables

COMMENTAIRES & DISCUSSION

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

1. Limite de notre étude

Notre étude s'est déroulée dans les officines privées du district de Bamako et a porté sur la qualité de prescription et la dispensation des antihistaminiques H1. Elle a été transversale à caractère prospectif avec un échantillon de 210 dispensations. Nous avons fait le recueil des données sur la base des informations mentionnées sur l'ordonnance du patient pour les prescriptions médicales, et des observations pour les cas d'automédication.

Notre étude n'a pas pris en compte certains caractères sociodémographiques comme le statut matrimonial et l'ethnie des patients, les antécédents médicaux et familiaux, la justification de la prescription de l'antihistaminique H1 ainsi que le diagnostic en cause.

La quasi-totalité de nos ordonnances a été prescrite par des professionnels de santé ce qui est tout à fait normal. A ces prescriptions s'ajoutent celles qui ont été rédigées par des personnes non identifiées. Cette pratique néfaste surtout pour des patients polymédiqués peut rendre la qualité des prescriptions moindre, et représente un véritable problème pour la santé des populations.

La majorité de nos ordonnances a été dressée sur des supports fournis par les services de santé (AMO ; les firmes pharmaceutiques).

2. Données sociodémographiques

◈ Le sexe

Dans notre étude le sexe féminin a été majoritaire représenté (63,33%) par rapport au sexe masculin (36,67%). Ce résultat est différent de celui de Tebsougue F et M Paulin [26] dont le sexe masculin représentait 52% pour Tebsougue F et une proportion homme/femme était équilibrée pour M Pauline 50,41% à 49 ,59% Cela prouve l'attachements des femmes par rapport à la qualité de soin qu'elles reçoivent dans nos structures de santé.

◈ L'âge

La tranche d'âge la plus représenté est celle de 0-15 ans soit 43,33% des cas de prescription. Ce résultat est différent de celui de M Pauline [26] dont tranche d'âge la plus représente est celle de 45-59 ans qui représentait 23% de la population. Et diffère également de celui Tebsougue F dont la tranche d'âge de 60 à 69 ans a été la plus représentée soit 50% des patients de son étude avec une moyenne de 62 ans. Ce taux est proche de celui de DIARRA M avec une tranche d'âge de 51 à70 ans et une moyenne de 54 ans. Ces valeurs peuvent s'expliquer par le fait que les médicaments concernés par ces études sont de différentes classes pharmacologiques.

◈ Les ordonnances

La posologie : Comme exprimé par les tableaux VIII et XI, la forme galénique et la posologie figurent sur respectivement 208 et 194 ordonnances soit 96,2% et 92,38% ; Ces résultats se rapprochent de ceux de M Pauline (95%) [26]. Cela révèle l'attachement des prescripteurs à une utilisation correcte des médicaments par patients.

Nombre de médicaments

Les ordonnances qui comportent un (01) seul médicament représentait 9,05% des prescriptions avec une moyenne de 4.39 médicaments ; pourtant presque la moitié des ordonnances (42,22%) renferme plus de 03 médicaments. Cette moyenne est supérieure à la norme OMS qui est de deux (02) à quatre (04) médicaments par ordonnance [27]. Le nombre maximum de médicaments prescrits est de 5 et le minimum 01. Ce nombre élevé de médicaments par ordonnances peut s'expliquer par le fait que nos patients ont majoritairement moins de 15 ans et sont probablement fragiles.

La grande partie des dispensations sans ordonnance a concerné un (1) seul médicament soit 99,0% avec une moyenne de 1,36%.

Durée du traitement

La durée du traitement n'a pas figuré sur 114 ordonnances soit 53,85% des prescriptions. Ce résultat est différent de celui de Tebsougue F dont 96 ,8% étaient des ordonnances renouvelables. Une seule ordonnance a porté la mention renouvelable.

3. Caractéristiques des prescripteurs

La quasi-totalité des ordonnances a été prescrite par des médecins soit 88,57 %. Ce résultat est inférieur à celui de Tebsougue F qui a trouvé que 92,5% des prescriptions sont des médecins ; toutefois il est comparable à celui de Diarra M [26] pour qui 80% des prescripteurs sont des médecins. Les généralistes ont prédominé avec un taux de 89,8,5% des prescriptions. Ceci justifie la particularité des molécules prescrites des études précédentes.

4. Les caractéristiques des dispensateurs

Nous avons trouvé que les vendeurs ont effectué 158 des dispensations faites sur ordonnance soit 75,2%. Contrairement à Tebsougue F dont les pharmaciens ont effectué 48 des dispensations faites sur ordonnance soit un taux de 45,3%, alors que la plupart des dispensations par automédication a été effectuée par des vendeurs avec un taux de 64,3%. DIARRA M. [26] a trouvé que les vendeurs représentent53,6% des dispensateurs. Cette variation peut s'expliquer par le fait que notre enquête a été menée seulement les matins étant donné qu'en ce moment de journée les pharmaciens titulaires et assistants sont tous généralement indisponibles à la surface de vente.

5. Les interactions médicamenteuses

Au cours de notre étude nous avons rencontré tois (3) cas d'associations déconseillées qui est celle qui par la nature des médicaments en jeux dont l'association est à éviter et dont le recours doit être dans les cas ultimes.

En effet, il s'agit d'une association de certaines anti-h1 avec de Ipratropium qui est un anticholinergique

CONCLUSION & RECOMMANDATIONS

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Conclusion

Nous avons mené une étude qui avait pour objectif général l'étude de la qualité de prescription et de dispensation des antihistaminiques H1 en milieu officinal dans le district de Bamako, elle s'est déroulée dans dix (12) officines privées du district de Bamako. Durant celle-ci nous avons enregistré plusieurs classes pharmaco thérapeutiques en termes de médicaments prescrits et dispensés, avec une prédominance pour la classe des antihistaminiques H1 soit 35,53% du taux ; des antibiotiques (14 ,04%) ; des corticoïdes (12,69%) et des antitussifs (8,46%).

Le mode d'obtention des médicaments a été majoritairement sur prescription médicale (99,0%), la plupart sur des ordonnances AMO.

La qualité de la prescription s'est avérée bonne pour la grande majorité des ordonnances reçues (77,62%). Par contre, le nombre de médicaments prescrits et dispensés par ordonnance (4.39 en moyenne) est largement en déçu de la norme de l'OMS et mérite d'être reconsidéré par les prescripteurs. Des 210 dispensations de notre étude nous n'avons eu aucun cas de contre-indication absolue.

A partir de notre étude, il ressort que les prescriptions des antihistaminiques sont généralement ordonnées pour tous patients qu'ils soient polymédiqués ou pas.

Cette étude ouvre des perspectives pour d'autres études de façon multicentrique afin de faire une analyse à l'échelle nationale d'une part et d'apprécier de façon rationnelle le rôle des prescripteurs par rapport à la prescription des antihistaminiques H1 d'autre part.

Recommandations

Aux autorités sanitaires

- Prioriser en DCI les anti-h1 disponibles
- Intensifier les efforts de formation continue du personnel de santé en vue d'une amélioration de la qualité de prescription
- Promouvoir le plan d'informer la population par rapport aux conséquences liées à l'utilisation abusive de certains antihistaminique H1

Aux prescripteurs

- Tenir compte de l'effet somnolent des anti-h1 en fonction de l'activité des malades
- Veillez à ce qu'il n'y ait peu d'interactions médicamenteuses et recommander au patient de ne pas faire d'automédication

À l'ordre des pharmaciens

- Sensibiliser la population surtout les toxicomanes et limiter le pouvoir de manipulation des anti-H1 par les vendeurs
- Mettre **e**n vigueur la loi exigeant la présence permanent du pharmacien responsable ou son assistant dans les officines.

REFERENCES

REFRENCES

1. L. **GALOPPIN**, revue française d'allergologie : l'histamine (1997)
2. **T Betsalel** , COURS N°5: Les Récepteurs de L'Histamine et de la Sérotonine. (2012)
3. **M. Mathieu Simmon** , : intoxication histaminique : le scrombrotoxisme (

   Thèse 2004) page 30
4. **R**. **SAWADOGO.** Cours de Pharmacologie PH3, Médecine3/ UFR-SDS/ Université de Ouagadougou
5. **M. Vigan** / Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 44 (2004) 120–124,
6. **Caroline G**, : caractérisation de l'interaction entre les antagonistes classiques des récepteurs histaminiques H1 et les cytochromes P450, faculté de pharmacie université de Laval (Thèse 2001) pages 41-50
7. **C. GAUDY-MARQUESTE, J.-J. GROB, M.-A. RICHARD** : Les anti-H1 en pratique dermatologique, Ann Dermatol Venereol (2015) page 440
8. **EW.Monroe , AF Daly ,RF Shaloub** . Appraisal of the validity of histamine-induced wheal and flare to predict the clinical efficacy of antihistamines. J Allergy Clin lmmunol(1997); 99: s798-s806
9. **C. GAUDY-MARQUESTE, J.-J. GROB, M.-A. RICHARD** : Les anti-H1 en pratique dermatologique, Ann Dermatol Venereol (2015) page 443-447
10. **A. PRADALIER, D. VINCENT, d. DRY.** Vues actuelles sur les antihistaminiques anti-H1 ; Rev.]r. AllergoI., 1988, page 320
11. **CM.Lawrence , JP Byrne** . Eczematous eruption from oral diphenhydramine. Contact Dermatitis 1981;7:276-7.
12. **R.Tella , P.Gaig , J.Bartra , P.Garcia-Ortega .** Urticaria to cetirizine. J InvestigAllergol Clin Immunol 2002;12:136-7.
13. **MN.Assouere , J.Mazereeuw-Hautier , JL Bonafe**. Toxidermie à deux antihistaminiques ayant une parenté chimique : la cétirizine et l'hydroxyzine. Ann Dermatol Venereol 2002; 129:129 5-8.
14. **CH.Pionetti , MC.Kien** , Alonso A. Fixed drug eruption due to loratadine. Allergol Immunopathol (Madr.) 2003; 31:291-3.

15. **G. Dutau l*, P. Micheau 1, A. Didier 2, F**. Ranc6 ~, F. Br6mont ~, M. Murris-Espin 2. Traitement de l'asthme de l'enfant : actualités et perspectives : Antihistaminiques H1. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2001 ; 41 : 74-84

16. **B. Mortemousque,F. Stoesser .** Conjonctivites allergiques. Encycl Méd Chir, 21-130-E-10 2007

17. **I. Mariem.** Urticaire chez l'enfant démarche : Diagnostic et traitement (Thèse 2014) pages 67-68. Faculté de médecine et de pharmacie –rabat

18. **M. Dumoulin, K. Martin, K. Titier, M. Molimard, N**. Moore. Cardiotoxicity of second generation antihistamines. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 46 (2006) 392–401

19. **S EZZINE.** thèse : Pharmacocinétique et effets cardiaques de la diphenhydramine chez des volontaires à haute ou faible activité du Cyp2d6 page 49. Faculté de pharmacie université Laval janvier 1999

20. **JM.Nicolas ,** The metabolic profile of second generation antihistamines. Allergy 2000; 55: 46-52.

21. **SA.Wrighton** , JC.Stevens , The human hepatic cytochrome P450 involved in drug metabolism. Crit Rev Toxicol 1992; 22: 1-21.

22. **B.Halpern,** Les antihistaminiques de synthèse. Essais de chimiothérapie des antiallergiques. Arch Int Pharmacodynamic 1942; 68: 339–407.

23. Le dictionnaire, 79ème édition. Paris: VIDAL : 2003.

24. **Allergies** cutanéo-muqueuses chez l'enfant et l'adulte urticaire et oedème de Quincke. Ann Dermatol Venerol : 2005. 132-7S71-7S78.

25. **T.Hamel,**.Les urticaires chroniques de l'enfant. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique : 2004. 44,108-111.

26. **FE.Simons , GL.Sussman , KJ.Simons** ,Effect of the H2-antagonist cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the H1antagonists hydroxyzine and cetirizine in patients with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1995; 95:685-93.

27. **SS.Bleehen , SE.Thomas, MW.Greaves , J.Newton ,CT. Kennedy , F.Hindley, et al**. Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-center randomized double-blind study. Br J Dermatol 1987; 117:81-8.

28. **A.Karppinen, H.Kautiainen, L.Petman, P.Burri , T.Reunala**. Comparison of cetirizine, ebastine and loratadine in the treatment of immediate mosquito-bite allergy. Allergy 2002;57:534-7 Organisation mondiale de la Santé (OMS) [Internet]. [cité 13 mars 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/fr/

29. **P .Verhaeghe.** Cours de chimie thérapeutique: Antihistaminiques H1, Faculté de Pharmacie de Toulouse. 2016.

30. **A. Jamet, K Botturi, B .Diquet et al.** Histamine: le rôle du médiateur. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2006;46:474-9.

31. **J-M Botto.** Une classification des récepteurs couplés aux protéines-G [Internet]. [cité 12 janv 2017]. Disponible sur: http://www.123bio.net/revues/rcpg/introduction.html

32. **E Jaspard.** Récepteurs couplés aux protéines G RGPG [Internet]. [cité 20 août 2017]. Disponible sur: http://biochimej.univangers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/5Signalisation/5ComplementRCPG /1ComplementRCPG.htm

33. **M Gilbert.** Transduction du signal des RCPG [Internet]. [cité 16 janv 2017]. Disponible sur : http://www.facbio.com/content/index.php?option=com_content&task=view&id=63 &Itemid= 88

34. P Allain. Histamine. [Internet]. 2016 [cité 15 nov 2016]. Disponible sur: http://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impacthistaminergique/histamine/

35. Collège national de pharmacologie médicale. Antihistaminiques H1. [Internet]. 2017 [cité 2 janv 2018]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/parspecialites/item/anti-histaminiques-h1-sauf-comme-anxiolytiques-ou-comme-hypnotiques

36. Le moniteur des pharmacies. Les anti-H1 antiallergiques. 16 déc 2017;(3204):30-1.

37. Qu'est-ce qui rythme notre sommeil ? Le sommeil une histoire à dormir debout ! [Internet]. [cité 22 mars 2018]. Disponible sur: https://lesommeildecpbx.blogspot.fr/2016/04/quest-cequi-rythme-notre-sommeil.html

38. **A Reinberg, P Gervais, C Ugolini et al.** A multicentric chronotherapeutic study of mequitazine in allergic rhinitis. Annu Rev Chronopharmacol. 1985;3:441-4.

39. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** Médicaments et conduite automobile: de nouveaux pictogrammes plus informatifs [Internet]. [cité 8 mars 2018]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Pointspresse/Medicaments-et-conduite-automobile-de-nouveaux-pictogrammes-plus-informatifs

40. **Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits et Santé.** Médicaments et conduite automobile. 2009.

ANNEXES

ANNEXES

Fiche d'enquête

AUTEUR : Mamadou Konate ; étudiant faisant fonction d'interne à la pharmacie hospitalière du CHU Point G.

Tel : 76837501

THEME : Etude de la qualité de prescription et de dispensation des antihistaminiques H1en milieu officinal dans le district de Bamako.

Date de l'enquête ……/……/20…; N° de la fiche……..

Localisation de l'officine

Commune : …….

A. Modalités de dispensation :……1- Prescription médicale ; 2-Sans ordonnance

B. Conformité de l'ordonnance

I. Identification du patient

Nom et Prénom : /……/ 1. Oui 2. Non

Sexe : /……. / 1. Masculin 2. Féminin

Age : ……ans. Poids : ……kg

Profession : /……/ 1.Oui 2.Non si oui précisé :…….....

Scolarité : /……/1. Oui 2. Non si oui /……/ 1. Scolarisé ; 2. Non scolarisé

II. Identification du prescripteur

Nom et prénom : /……/ 1. Oui 2. Non

Médecin : /……/ 1. Oui 2. Non

Si oui type : /…../ 1.Spécialiste 2. Généraliste

Si spécialiste ; Spécialité : /…../ 1.Dermatologue ; 2.Gastrologue; 3. Immunologue ; 4. Autre à préciser ……

Si non : Quel est son titre /...../ 1. Infirmier 2. Interne 3.

4. autres à préciser……..

Signature : /……/ 1. Oui 2. Non

N° de tel /……/ 1.Oui 2.Non

Adresse : /……/ 1. Oui 2. Non

Cachet : /……/ 1. Oui 2. Non

Information sur le médicament :

Le nom en toutes lettres : Oui [ ] Non [ ]

Spécialité [ ] DCI [ ]

La forme galénique : Oui [ ] Non [ ]

Le dosage : Oui [ ] Non [ ]

La posologie (dose par prise et par 24 heures) : Oui [ ] Non [ ]

Désignation des Médicaments	Forme Galénique	Principes Actifs	Posologie indiquée sur l'ordonnance	Durée du traitement indiquée sur l'ordonnance	Classes thérapeutiques

La voie d'administration : Oui [ ] Non [ ]

Le rythme ou les horaires et la durée du traitement si elle est connue Oui [ ] Non [ ]

Présence de la mention renouvelable : Oui [ ] Non [ ]

Score de l'ordonnance : ……/18

III. <u>La provenance de l'ordonnance :</u>……

IV. <u>La qualification du dispensateur :</u> ……

1- Pharmacien 2- Assistant 3-Vendeur 4-Etudiant

V-Les médicaments prescrits

<u>Nombre de médicaments par ordonnance</u> :

V. <u>Les interactions médicamenteuses</u>

Possibilité d'interactions médicamenteuses entre les statines et les autres molécules associées : Oui [ ] Non [ ].

Si oui lesquelles ?- **…… ;**

Fiche signalétique

Titre : Etude de la qualité de prescription et de dispensation des anti-H1 en milieu officinal dans le district de Bamako

Auteur : MAMADOU KONATE

Directeur : Pr Bah Sékou

Mots clés : antihistaminiques-qualité de prescription et de dispensation

Résumé

Notre étude s'est déroulée dans dix (12) officines privées du district de Bamako. Elle est descriptive à visé prospective allant de février 2019 à Mars 2020, au terme de laquelle nous avons recueillies des informations sur 210 dispensations.

Les prescriptions ont été bonnes dans 77 ,62% des cas et passables dans 19,05% des cas. Des 210 dispensations de notre étude 99,0% ont été faites sur prescription médicale. La qualification des prescripteurs a été précisée sur 93,4% des ordonnances, les médecins sont majoritaires soit 88,57% avec une prédominance des généralistes (89,8%). Les médicaments ont été dispensés à 75,2% par des vendeurs pour les dispensations avec ordonnance. La desloratadine a été la molécule la plus dispensée avec 32,5% suivi de la mequitazine 14,8% ; les comprimés ont été de loin la forme galénique la plus dispensée soit 58,9%. La majorité des médicaments dispensés sont en spécialité soit 98,6%.

Les ordonnances sont provenues majoritairement des CSref soit 47,62%. Nous avons relevé trois (3) cas d'association déconseillée, aucun cas de contre-indication absolue n'a été identifié.

Mots clés : **Antihistaminiques H1, prescription, dispensation**

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 les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.
JE LE JURE