

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

RÉPUBLIQUE DU MALI  
Un Peuple – Un But—Une Foi

UNIVERSITÉ DE BAMAKO



Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS)



Année Universitaire 2009/2010

N°.....

**ETUDE DE LA QUALITE DE LA PRESCRIPTION  
ET DE LA DISPENSATION DES ANTI-  
INFLAMMATOIRES A LA PHARMACIE  
HOSPITALIERE DU CHU DU POINT G.**

**THÈSE DE PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de  
Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie, le  
..... 2010

Par Monsieur  
**BOUBACAR DIAMOUTENE**  
Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie  
(DIPLÔME D'ÉTAT)

**JURY :**

<b>PRESIDENT :</b>	<b>Pr Saharé FONGORO</b>
<b>MEMBRE :</b>	<b>Dr Seydou M. COULIBALY</b>
<b>CO-DIRECTEUR :</b>	<b>Dr Sékou BAH</b>
<b>DIRECTEUR :</b>	<b>Pr Elimane MARIKO</b>

Je dédie ce travail :

A «Allah» le tout puissant, le miséricordieux et à son prophète Mohamed paix et salut sur lui, pour m'avoir donné la santé et le courage d'en venir à bout.

### **A mon père**

Tu nous as toujours appris que la vie n'était pas facile. Ce travail est le fruit de la rigueur que tu as toujours manifestée, une rigueur qui diminuait chaque fois que nous t'apportions un bon résultat académique. Voici-le résultat de tes efforts consentis !

Qu'Allah, le tout puissant te garde le plus longtemps possible auprès de nous !

### **A ma mère**

Toute ta vie aura été un combat pour le bien être de tes enfants. Ce jour est le tien, c'est la consécration des sacrifices que tu consens pour que tes enfants deviennent les meilleurs. Ce travail est le fruit de la bonne éducation, de l'amour et la tendresse que tu nous donnes.

Qu'Allah, le tout puissant te garde le plus longtemps possible auprès de nous !

### **A mes frères et sœurs**

Restons unis et solidaires. Trouvez ici l'expression de ma très grande sympathie.

**Au Dr Bemba OUATTARA**

Vous m'avez promptement admis dans votre officine et j'ai beaucoup bénéficié de votre savoir être. Pour votre soutien de tout genre, recevez mes sentiments de reconnaissance.

**A Aroutoubata HAÏDARA**

Tu es une femme sûre, je sais que je peux compter sur toi en toute circonstance. Merci pour tout ton soutien et pour tout l'amour que tu m'as toujours porté.

**A mes amis et camarades**

Drissa Koné, Bakary S Kéita, Yaya Berthé, Yaya Camara, Gaston Dembélé, Hamady Sow, Mohamed Diakité, Adama Coulibaly, Daouda Diamouténé.....

Merci pour les moments de peine et de joie que nous avons partagés ensemble.

## **REMERCIEMENTS**

Article I. **Je tiens à remercier :**

### **Dr Seydou M. COULIBALY**

Merci pour votre humanisme, votre rigueur dans le travail bien fait, votre disponibilité, et votre ouverture d'esprit à mon égard.

### **Dr Sekou BAH**

Travailler avec vous a été un honneur pour moi. Vous êtes un exemple à suivre. Votre rigueur dans la démarche scientifique, votre disponibilité, votre sens de la compréhension ont été très utiles pour l'aboutissement de ce travail. Merci cher maître.

### **Dr Abdou DOUMBIA**

Merci pour votre générosité et vos conseils. Qu'ALLAH vous bénisse et bénisse votre officine.

### **Dr Diakité**

Merci, votre désir profond de valoriser la profession fait de vous une personne respectable. Recevez ici l'expression de ma gratitude et de ma profonde reconnaissance.

### **Tout le personnel du service de la pharmacie hospitalière**

Merci de m'avoir facilité ce travail à tous les niveaux. Retrouvez ici toute ma reconnaissance et mes sincères attachements.

**Tous les étudiants hospitaliers et internes de la pharmacie du CHU du Point G**

Merci mes chers collègues pour votre considération à mon égard. Recevez toute ma sympathie.

**A notre Maître et Président du Jury,**

**Professeur Saharé FONGORO**

- Maître de conférences en néphrologie à la FMPOS
  
- Chevalier de l'ordre national du mérite de la santé.

Cher maître,

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Nous avons admiré vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines tout le long de notre formation ; votre simplicité et votre dévouement font de vous un maître exemplaire.

Veillez accepter cher maître, l'expression de nos salutations cordiales.

**A notre Maître et Juge,**

**Docteur Seydou Moussa COULIBALY**

- Pharmacien praticien Hospitalier.
- Chef de Service de la Pharmacie Hospitalière du CHU du Point-G.
- Chargé de cours de Pharmacie à l'Institut de Formation en Science de la Santé.

Cher Maître,

Nous avons pour vous la plus vive reconnaissance et la plus grande affection.

Nous avons été très honoré de travailler avec vous sur ce document.

Trouvez ici cher maître, l'expression de notre attachement et de notre gratitude.

**A notre Maître et Co-directeur de thèse,**

**Docteur Sékou BAH**

- Maître Assistant de Pharmacologie à la FMPOS.
- Pharmacologue à la Pharmacie Hospitalière du CHU du Point G.
- Titulaire d'un Master en Santé Communautaire Internationale.

Cher maître,

Vous nous avez fait honneur en acceptant l'encadrement de ce travail malgré vos multiples occupations.

Vos qualités humaines et intellectuelles, votre simplicité, et vos qualités scientifiques font de vous un exemple à suivre.

Veillez croire cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

**A notre Maître et Directeur de thèse,**

**Professeur Elimane MARIKO**

- Professeur de pharmacologie à la FMPOS.
- Colonel de l'Armée Malienne et Chargé de mission au Ministère de la défense et des Anciens combattants.
- Coordinateur de la cellule sectorielle de lutte contre le VIH/SIDA du Ministère de la défense et des Anciens combattants.

Cher maître,

Nous vous remercions d'avoir initié et suivi ce travail malgré vos multiples occupations.

Votre simplicité votre disponibilité font de vous un maître respecté et admiré par vos étudiants que nous sommes.

Recevez ici, cher maître notre sincère remerciement et notre plus grand respect.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**-&-&-&-&-&-**

A.A.S :	Acide acétylsalicylique
A.I :	Anti-inflammatoire
A.I.N.S :	Anti-inflammatoire non stéroïdien
A.I.S :	Anti-inflammatoire stéroïdien
ACTH:	Corticotrophine (Adreno-Cortico-Trophic Hormone)
Cmax :	Concentration maximale plasmatique
COX :	Cyclo oxygénase
COX-1 :	Cyclo oxygénase 1
COX-2 :	Cyclo oxygénase 2
CES :	Certificat d'études spécialisées
CHU :	Centre hospitalier universitaire
D.C.I :	Dénomination commune internationale
H.P.E.T.E :	Hydropéroxy Eicosatetraénoïque
IEC :	Inhibiteurs des enzymes de conversion
OMS :	Organisation mondiale de la santé
O.R.L :	Oto-rhino-laryngologie
PH :	Potentiel en hydrogène
PLA2 :	Phosphalipase A <sub>2</sub>
PG12 :	Prostacycline
PG :	Prostaglandine
PGE2 :	Prostaglandine de type E <sub>2</sub>
PGF :	Prostaglandine fœtale
PGF2 $\alpha$ :	Prostaglandine fœtale de type 2 $\alpha$
PGH2 :	Prostaglandine de type H <sub>2</sub>
Tmax :	Temps pour atteindre la concentration maximale
TXA2 :	Tromboxane A <sub>2</sub>
Vd :	Volume de distribution
% :	Pourcentage

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>OBJECTIFS.....</b>	<b>3</b>
<b>GENERALITES.....</b>	<b>4</b>
<b>METHODOLOGIE.....</b>	<b>36</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>42</b>
<b>COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....</b>	<b>59</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>64</b>
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>65</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>67</b>

## **INTRODUCTION** :

Les anti-inflammatoires sont des médicaments utilisés dans le traitement de l'inflammation et des maladies inflammatoires [1].

Ils sont considérés comme la classe thérapeutique la plus prescrite au monde après les antalgiques. Les anti-inflammatoires forment une classe de médicaments hétérogènes du point de vue chimique ; comprenant plus d'une trentaine de produits appartenant à plus de cinq familles différentes.

Ils ont un mécanisme d'action principal : Inhibition de la synthèse des prostaglandines [2].

Cette classe thérapeutique est aussi malheureusement celle qui génère le plus d'effets indésirables [3] : l'ulcère gastro-duodéal par exemple [4] avec une prévalence de 10 % et certains praticiens estiment que 50 % de la population présente des brûlures épi-gastralgiques de manière quotidienne. L'utilisation d'anti-inflammatoire nécessite l'absence de contre-indications et d'interactions médicamenteuses potentielles et du respect des recommandations d'utilisation indiquées par les références médicales opposables (RMO). L'acide salicylique par exemple a été responsable de 48,48 % des ulcères gastriques hémorragiques et 44 % des ulcères duodénaux hémorragiques [3].

Une étude réalisée sur la prescription des anti-inflammatoires dans trois centres de référence de Bamako a trouvé comme taux moyen de prescription 31,91% [4] ; une autre étude réalisée sur le traitement médical des arthroses dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologie de l'hôpital Gabriel Touré [5] a trouvé un taux de 100% de prescription d'anti-inflammatoires.

L'étude de la prescription des anti-inflammatoires est d'une importance capitale en raison de leurs usages croissant en traumatologie, en rhumatologie surtout dans le milieu sportif. Nous nous intéresserons particulièrement à cette étude, car la grande diversité, le nombre important

de spécialités, les nombreux effets secondaires ; les contre-indications rendent complexe leur utilisation

Vu la fréquence de plus en plus élevée de la prescription des anti-inflammatoires et les divers effets secondaires rencontrés ; il nous a paru important de réaliser une étude sur la qualité de la prescription et de la dispensation de cette classe thérapeutique à l'hôpital du point G.

## **OBJECTIFS**

### **1-Objectif général**

Etudier la qualité de la prescription et de la dispensation des anti-inflammatoires.

### **2-Objectif spécifiques**

2-1-Déterminer la fréquence de la prescription des anti-inflammatoires.

2-2- Identifier les molécules anti-inflammatoires prescrites.

2-3- Identifier les formes galéniques des anti-inflammatoires les plus prescrites.

2-4- Déterminer le taux de disponibilité des anti-inflammatoires.

## **I- GENERALITES**

### **A. RAPPEL SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFLAMMATION**

L'inflammation est avant tout un mécanisme de défense, qui vise à neutraliser l'agent agressif et à éliminer les tissus lésés. Ce processus parfois utile pour l'organisme, est diagnostiqué grâce aux signes cardinaux énoncés par Aulus Cornelius Celsius : rougeur, tuméfaction, chaleur, douleur et perte de la fonction. Ce mécanisme de défense dépassant son but, devient néfaste pour l'organisme, entraînant des effets inflammatoires donc il finit par altérer les fonctions articulaires [6]

#### **1. REACTION INFLAMMATOIRE :**

L'inflammation est une réaction de l'organisme due à une irritation d'origine diverse : infection, traumatisme mécanique, traumatisme chimique, troubles métaboliques, brûlures, irradiation. C'est une réaction du tissu conjonctif et des vaisseaux dans laquelle on distingue plusieurs phases successives, congestives excitatives, prolifératives et nécrotiques.

#### **On distingue les inflammations primaires et secondaires :**

- Les inflammations primaires ont une cause immédiate localisée.
- Les inflammations secondaires ont des réactions systématiques sous l'influence d'un agent pathogène. La réaction inflammatoire classique se développe en quatre phases plus ou moins distinctes et d'importance variable [2].

**a) La première phase** est une vasodilatation artérielle qui entraîne un érythème, un dégagement de chaleur locale, une hyperesthésie, la peau de la zone enflammée est rouge, la douleur apparaît à la pression (rubor = rougeur, calor = chaleur, dolor = douleur).

En même temps l'observation démontre une stase du sang dans les vaisseaux capillaires, une augmentation de la perméabilité capillaire, un afflux de leucocytes par diapédèse.

**b) La seconde phase** : est caractérisée par la formation d'œdème, le liquide plasmatique passe dans le compartiment interstitiel du derme. Les cavités séreuses (plèvre, péritoine synovie) se remplissent de liquide.

**c) La troisième phase** : Consiste en la formation d'un tissu de granulation. Les leucocytes affluents des macrophages et fibroblastes apparaissent. Le tissu de granulation est un tissu conjonctif jeune riche en fibroblaste et en capillaire, pauvre en fibres conjonctives. Ce tissu nouvellement formé peut s'individualiser en granulome.

**d) La quatrième phase** : est une phase de sclérose du tissu nouvellement formé qui, envahi par les fibres conjonctives perd son élasticité et sclérose.

L'inflammation secondaire est due à une réaction immunitaire. Elle est obtenue expérimentalement avec les produits bactériens. Elle présente une similitude avec les maladies rhumatismales.

Les maladies inflammatoires affectent la peau, les valvules du cœur, les tendons, les articulations. Elles entraînent une dégénérescence des organes, une gêne fonctionnelle qui peut compromettre les activités sociales. On distingue :

- les collagénoses : lupus érythémateux, périarthrite noueuse.
- les inflammations locales : eczéma, psoriasis kératite, iritis, péricardites, recto-colites hémorragiques.

Les maladies rhumatismales : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme articulaire aigu [7].

## **2. MEDiateurs Chimiques de l'Inflammation :**

Une importante activité métabolique accompagne l'inflammation. Des protéoglycanes et du collagène sont synthétisés, des enzymes protéolytiques sont activées et entraînent la libération d'amines biogènes (histamine et sérotonine) puis favorisent la vasodilatation, la transsudation plasmatique et l'œdème.

Ces enzymes provoquent la fragmentation des chaînes peptidiques et la formation de polypeptides comme la bradykinine qui détermine la contraction des fibres lisses ou comme la leuco toxine qui provoque la diapédèse des leucocytes. La bradykinine est inactivée par l'enzyme de conversion, laquelle agit principalement sur l'angiotensine 1 pour la transformer en angiotensine 2. Ces prostaglandines sont synthétisées et contribuent à la sensibilisation de la douleur et à la vasodilatation et la contraction des fibres lisses.

### **3. LES FACTEURS ETIOLOGIQUES :**

- Causes physiques : ce sont les traumatismes, la chaleur, le froid, les rayonnements, le courant électrique ;
  - Causes trophiques : par défaut de vascularisation ;
  - Causes chimiques : ce sont les acides, les bases, les corps « étrangers », exogènes ou endogènes ;
  - Causes biologiques : ce sont les germes, les bactéries, les virus, les parasites, les champignons, les venins, les toxines, et le pollen.
- Les conflits immunitaires.

L'inflammation est souvent la conséquence d'une nécrose tissulaire qui, à son tour, est secondaire à de nombreuses causes : une occlusion artérielle.

### **4. ROLE DE L'INFECTION DANS L'INFLAMMATION [8]**

Même si certains praticiens s'accordent à le croire, l'infection n'est pas synonyme d'inflammation, mais plutôt elle en est une cause.

En effet, les microbes, après avoir franchi les barrières cellulaires, trouvent des conditions favorables (température, humidité, substance nutritive) et s'y multiplient. On assiste donc à une réaction inflammatoire qui se caractérise par :

- Une douleur liée à la libération des toxines par les microbes qui irritent les nerfs et en même temps, provoquent une dilatation des vaisseaux expliquant la rougeur et la chaleur ;

- De la lymphe et de nombreux globules s'échappent des capillaires sanguins et lymphatiques dilatés, d'où l'écoulement de sérosité et gonflement local expliquant la tumeur.

Il est important de savoir que les causes infectieuses ne constituent qu'une petite partie des causes de l'inflammation.

## **B. LES ANTI-INFLAMMATOIRES**

### **1- LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS**

#### **1-1- MECANISME D'ACTION DES AINS :**

Bien que les AINS soient connus depuis, aucune relation convaincante n'a pu être établie, quant à leur action anti-inflammatoire, antipyrétique et analgésique jusqu'à ce que Vane et Willis fassent la démonstration en 1971, que de faible concentration d'acide acétyl salicylique et d'indométacine inhibaient la production enzymatique des prostaglandines [9].

Ainsi, le mécanisme d'action le plus communément admis, est celui découvert par Vane, c'est-à-dire, l'inhibition des cyclo-oxygénases, d'où résulte un blocage de la synthèse des prostaglandines et du thromboxane A2 à partir de l'acide arachidonique [9]. Sous l'effet de divers stimuli, la phospholipase A2 (PL A2) contenue dans les membranes cellulaires est activée permettant la libération d'acide, substance, métabolisée par la voie de la cyclo oxygénase : Elle mène aux prostaglandines à la prostacycline (PGI2) et au thromboxane A2. En effet la cyclooxygénase existe sous deux isoformes, la cyclooxygénase 1 (COX-1) et la cyclooxygénase 2 (COX-2) ayant des fonctions différentes.

La COX-1, isoenzyme constitutive, est responsable de la production des prostanoides (Prostaglandines, prostacyclines, thromboxanes) intervenant dans l'agrégation plaquettaire, la protection de la muqueuse gastrique la motricité bronchique et utérine et le maintien du flux sanguin rénal.

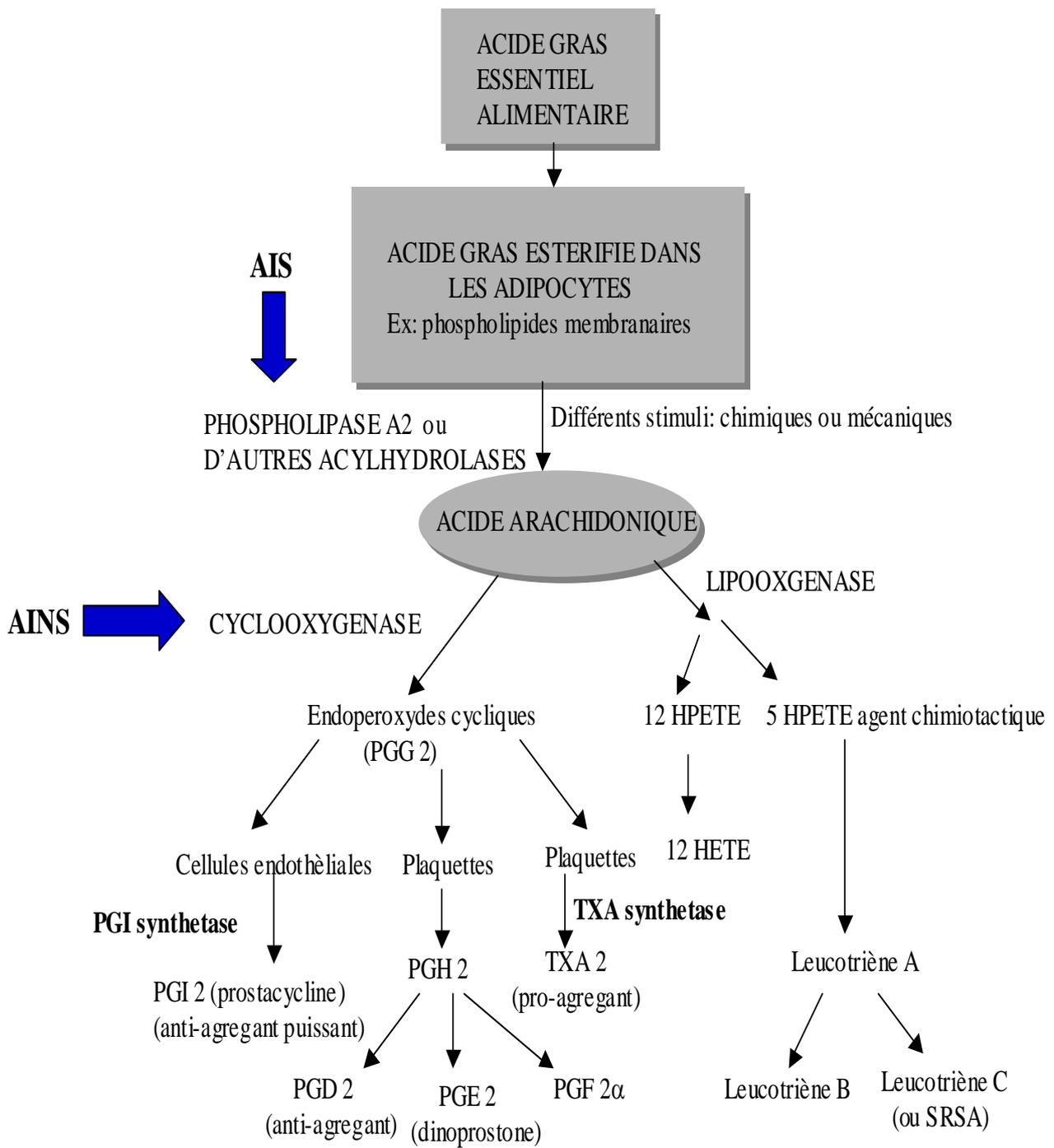
A l'inverse, la COX-2, isoenzyme inductible, est absente dans la plupart des tissus à l'état basal. Elle est induite dans un certain nombre de cellules par

des stimuli pro -inflammatoires avec une prédominance d'action au niveau des sites inflammatoires et des macrophages.

Ainsi, l'action anti-inflammatoire des AINS pourrait être liée à l'inhibition de la COX-2. Les effets secondaires de ces médicaments, notamment d'ordre rénal et gastro-intestinal, seraient liés à une inhibition de l'enzyme constitutive COX-1.

**TABLEAU 1 : MODIFICATIONS BIOLOGIQUES DUES AUX PROSTAGLANDINES**

<b>Appareil génital</b>	Contraction du muscle utérin et augmentation de la réponse de l'utérus à l'ocytocine démontrant le rôle important des PG dans l'induction du travail.
<b>Appareil digestif</b>	Contraction des muscles lisses, inhibition des sécrétions gastriques.
<b>Appareil cardiovasculaire</b>	Vasodilatation à l'exception de la PGF qui a une action vasoconstrictrice chez l'homme
<b>Appareil rénal</b>	Régulation du flux sanguin.
<b>Métabolisme lipidique</b>	Effet lipolytique
<b>Plaquettes</b>	Stimulation et parfois inhibition de l'agrégation plaquettaire
<b>Inflammation</b>	Effets phlogogènes : les taux de plusieurs PG sont augmentés dans les tissus inflammatoires. Parfois effet anti-inflammatoire
<b>Fièvre</b>	Effet pyrogène
<b>Douleur</b>	Effet algogène intrinsèque et par potentialisation de la douleur induite par divers médiateurs : Histamine, bradykinine, etc....



**Figure 1** : Propriétés importantes des PG en relation avec les effets des Anti-inflammatoires [6]

## **1-2- CLASSIFICATION SOMMAIRE DES AINS :**

De nos jours, la chimie organique a permis de synthétiser des médicaments Anti-inflammatoires, dont la propriété est à la fois antipyrétique, antalgique, Anti-inflammatoire et antiagrégant plaquettaire, ce qui explique leur succès.

Le nombre important de dérivés anti-inflammatoire disponibles et l'apparition constante de nouveaux produits et de nouvelles formes galéniques rendent difficile le choix d'une classification.

Cependant ces médicaments ont en commun :

- Des effets antipyrétiques ;
- Des effets anti-inflammatoires ;
- Des effets analgésiques :
- Des effets antiagrégants plaquettaires.

Certains de part leurs effets indésirables ont surtout un mécanisme d'action principal : l'inhibition de la synthèse des prostaglandines [9].

### **1-2-1. Les Salicylés :**

#### **1-2-1-1. L'Acide Acétyl Salicylique :**

Acide acétyl Salicylique est un antalgique anti-inflammatoire. L'action ne s'exerce que sur les douleurs peu intenses. L'action anti-inflammatoire ne s'observe qu'à des doses fortes supérieures aux doses analgésiques usuelles. L'Acide Acétyl Salicylique possède aussi une action antiagrégante plaquettaire [10].

#### **1-2-1-2. Autres salicylés :**

Les Dérivés Salicylés représentés par le salicylate de sodium sont introduits en thérapeutique en 1977 par Germain de SEE. Ce produit a été utilisé avec succès dans la polyarthrite rhumatoïde. A cause de son agressivité pour le tube digestif et du goût amer, on leur préféra l'AAS. Quelques années plus tard, furent mises au point les formes les plus solubles de l'A.A.S notamment l'acétyl salicylate de lysine [11].

**1-2-2. Les pyrazolés** : les Pyrazolés sont représentés par la phényl butazone et le paracétamol. Il se représente sous forme de comprimé, de suppositoire et d'ampoule injectable [12].

**1-2-3Dérivés indoliques** : représentés par l'indométacine. C'est un anti-inflammatoire puissant. Il se présente sous forme de gélules, de suppositoires ou comprimés, collyre, on l'associe surtout aux corticoïdes [12]. L'indométacine possède des activités analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires .A cause de sa toxicité possible, elle n'est pas recommandée comme simple analgésique, mais elle est indiquée principalement pour la polyarthrite rhumatoïde et l'Indométacine est souvent utile dans le traitement des douleurs dues aux métastases osseuses des cancers.

**1-2-4-Dérivés propioniques** : les principaux représentants sont : l'ibuprofène, le fénoprofène, le kétoprofène et le Naproxène. Leurs propriétés anti-inflammatoires sont supérieures à celles de la phénylbutazone et de l'indométacine. Le Naproxène sodique, l'ibuprofène et d'autres produits de cette classe se sont révélés efficaces dans la dysménorrhée. Les dérivés de l'acide propionique peuvent également aider à soulager les douleurs chez les cancéreux en particulier les douleurs dues à des métastases osseuses.

**1-2-5-Les Fénamates** : représentés par l'acide niflumique et l'acide méfénamique [12].

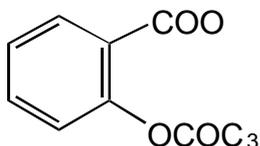
**1-2-6-Les Arylacétates** : représentés par le Diclofénac et le Fentiazac. Ils se présentent sous forme de comprimé, de gel, de suppositoire et d'injectable, collyre [12]

**1-2-7- Les Oxicams** : ce sont des anti-inflammatoires de mécanisme mal connu. Ils sont représentés par le Piroxicam et le Ténoxicam [12].

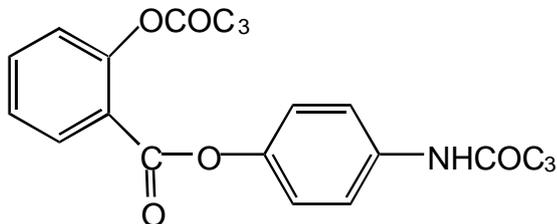
**1-2-8- Les « coxibs » [12]** : Ce sont les inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Ils sont représentés par le Célécoxib (CELEBREX®) et l'étoricoxib (Arcoxia®).

## **1-3-STRUCTURESCHIMIQUES DES AINS [10]**

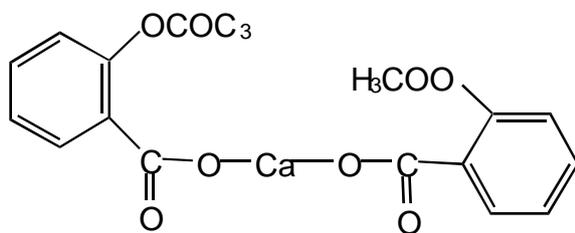
### **Salicylés et apparentés**



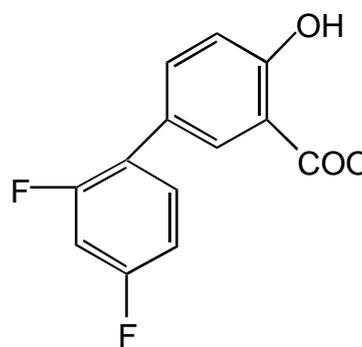
Acide acétylsalicylique



Bénéorilate

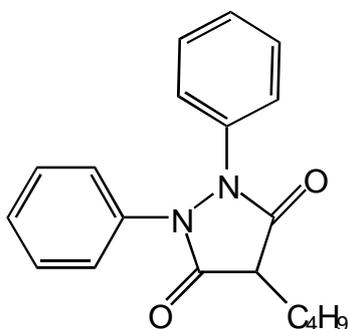


Carbasalate calcique

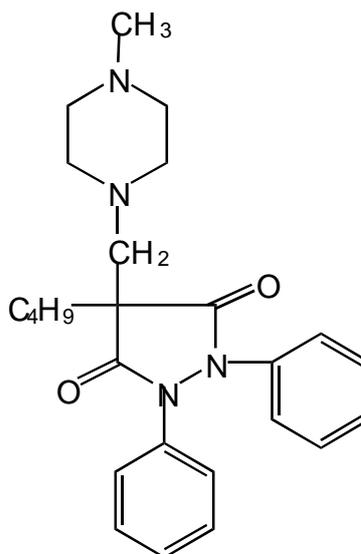


Diflunisal

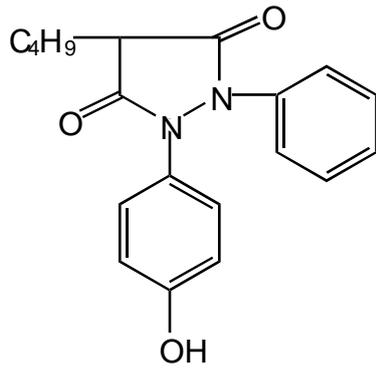
### **Dérivés pyrazolés**



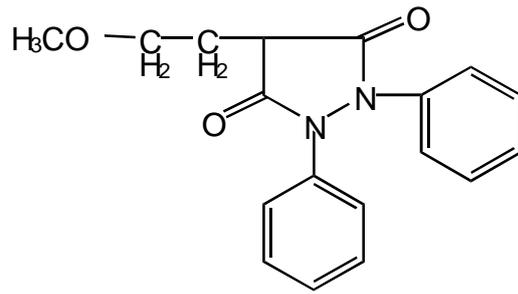
Phénylbutazone



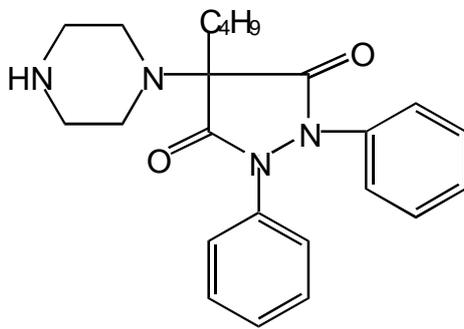
Pipébuzone



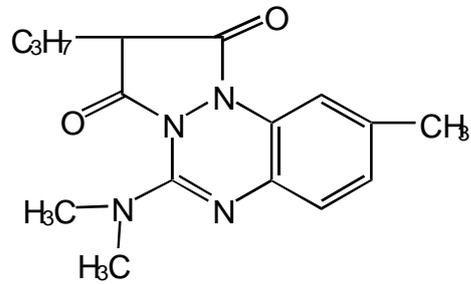
Oxyphenbutazone



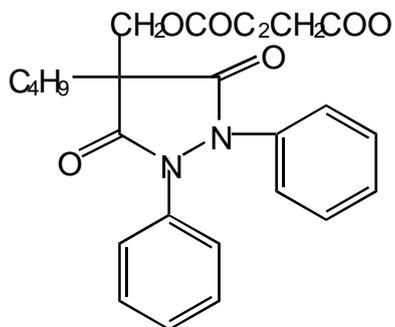
Kébutzone



Pyrazinobutazone

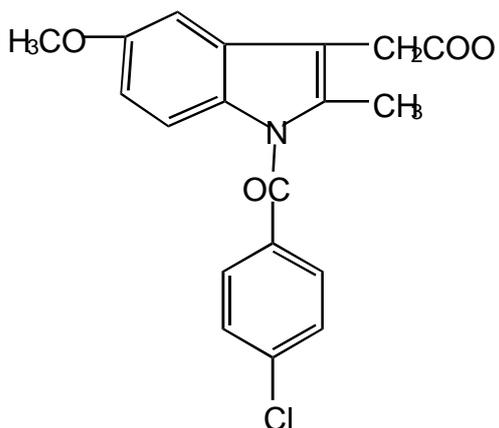


Azapropazone

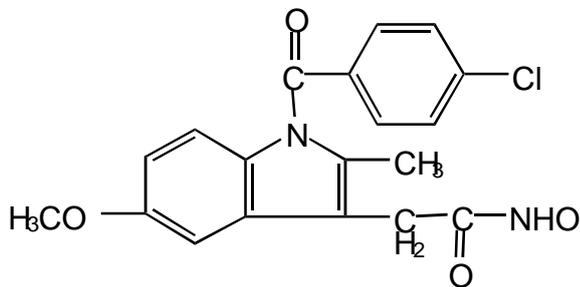


Suxibuzone

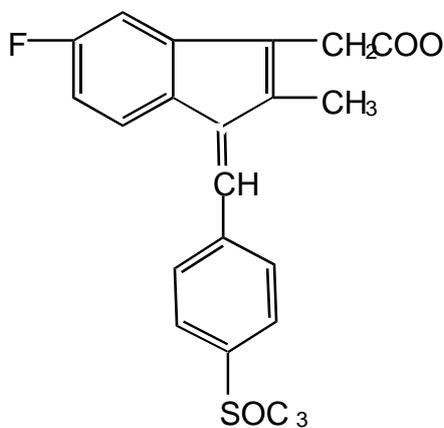
## Indoliques



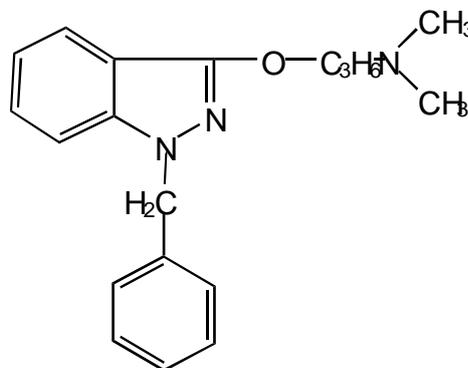
Indométacine



Oxamétacine

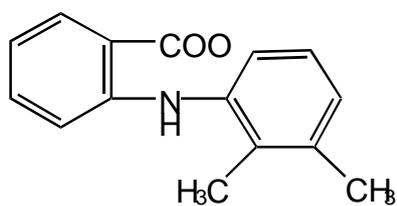


Sulindac

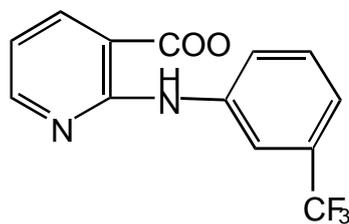


Chlorhydrate de benzydamine

## Fénamates

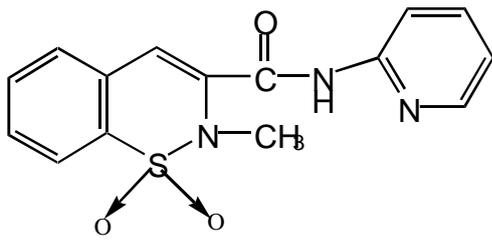


Acide méfénamique

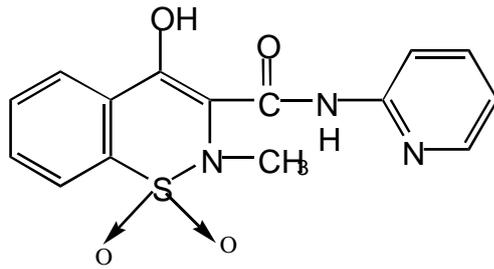


Acide niflumique

## Oxicams

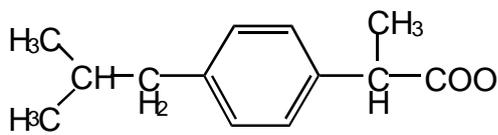


Piroxicam

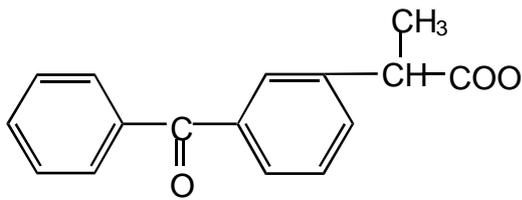


Tenoxicam

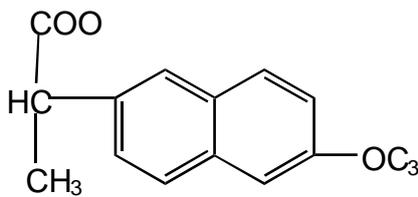
## Dérivés propioniques



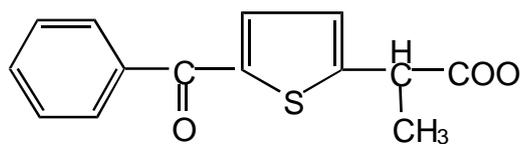
Ibuprofène



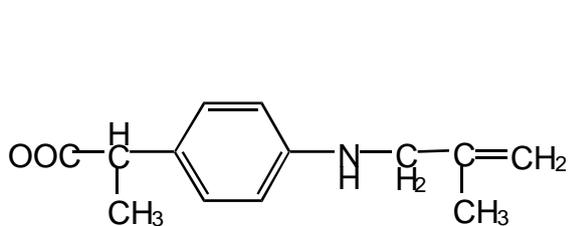
Kétoprofène



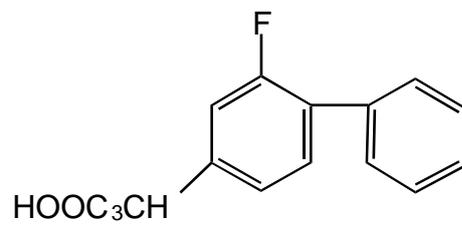
Naproxène



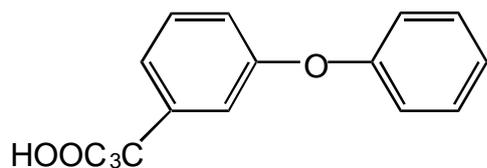
Acide thiaprofénique



Alminoprofene

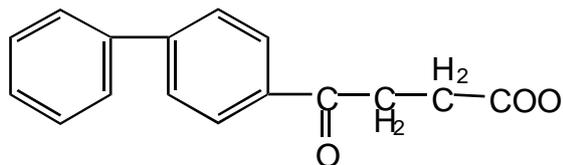


Flurbiprofene

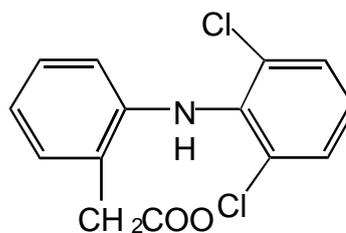


Penopropene

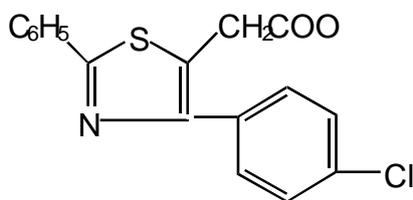
### Divers



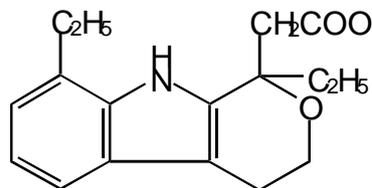
Fenbufene



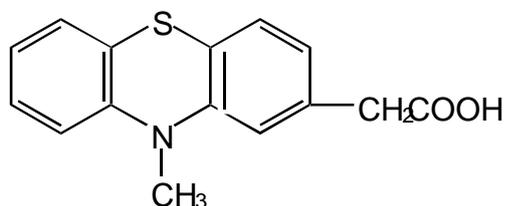
Diclofenac



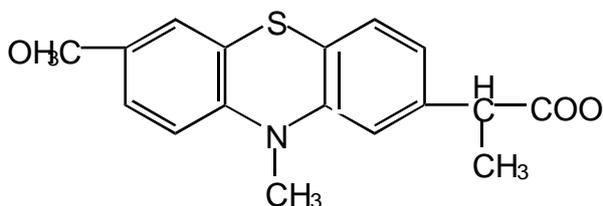
Fentiazac



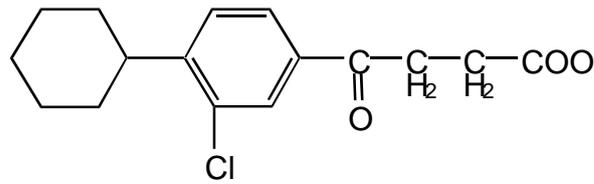
Etodolac



Acide métiazinique



Acide protizinique



Acide bucloxiqque

## **1- 4-PHARMACOCINETIQUE DES AINS :**

Les AINS sont les médicaments acides faibles (PKA compris entre 3 et 4,5) relativement liposolubles [13]

**1-4-1- Absorption :** L'absorption digestive des AINS (qui sont des acides faibles) est excellente, ce qui leur confère une bonne disponibilité par voie orale et limite considérablement l'intérêt des formes parentales.

Après administration orale, la concentration maximale (C.max) est obtenue en 1 à 2 heures en général sauf pour certains pyrazolés dont le T.max (temps où on obtient la concentration maximale) est plus tardif (2 à 6 heures) et pour les formes à libération prolongée (Kétoprofène, diclofénac) dont le T.max est environ 3 – 6 heures.

Par voie rectale la bio disponibilité est souvent moins bonne, même si le T.max est plus précoce. Certains AINS peuvent être administrés par voie intramusculaire, ce qui permet d'obtenir un effet antalgique plus rapide (Kétoprofène, Diclofénac, Indométacine) [12].

**1-4-2-Distribution [12] :** Les AINS ont un faible volume apparent de distribution (Vd) 0,11 / kg, dû à leur très forte fixation aux albumines plasmatiques. Ainsi, leur concentration libre, pharmacologiquement active, représente souvent moins de 1% de leur concentration totale. Cette importante liaison protéique rend compte d'un certain nombre d'interaction avec d'autres substances fixées sur les mêmes sites, comme les anticoagulants oraux, les sulfamides hypoglycémiant, le methotrexate, dont la fraction libre est augmentée (risque de surdosage subit).

Les AINS diffusent bien à travers la membrane synoviale et dans le tissu synovial et leur demi-vie d'élimination articulaire est supérieure à leur demi-vie d'élimination plasmatique.

Les AINS passent dans le lait maternel à travers la barrière placentaire et plus ou moins rapidement à travers la barrière hémato-encéphalique [12].

**1-4-3- Métabolisme** : Le métabolisme des AINS est généralement hépatique. Ce métabolisme aboutit à la formation de produits inactifs. Cependant, certains métabolites sont doués d'une activité anti-inflammatoire (oxyphenbutazone pour la phénylbutazone). De plus dans l'espoir de réduire leur toxicité digestive, certains AINS sont administrés sous forme de pro médicament inactif (sulindac, Fenbufène) [12].

**1-4-4-Élimination** : La plupart des AINS sont éliminés par les reins sous forme active et de métabolites. Certains ont en outre une excrétion biliaire avec cycle hépatique (indométacine, diclofenac, piroxicam) [12].

La demi-vie plasmatique des AINS conditionne leur rythme d'administration :

- Les AINS à demi-vie longue (supérieur à 24 heures : Pyrazolés, Piroxicam) une seule fois par jour ;
- Les AINS à demi-vie courte (la plupart des propioniques) en 3 prises quotidiennes ;
- Les AINS à demi-vie intermédiaire (12 à 18 heures) sont donnés en une ou deux prises par jour.

## **1-5- INDICATIONS :**

Les AINS, puissants anti-inflammatoires et antalgiques, sont prescrits dans toutes les conditions cliniques nécessitant de lutter contre l'inflammation ou contre la douleur.

### **1-5-1-Rhumatologie :**

- Rhumatismes inflammatoires chroniques ;
- Arthroses douloureuses et invalidantes ;

### **En courte durée :**

- Poussées douloureuses de l'arthrose
- Affections abarticulaires (tendinites, lombalgies, péri arthrites) ;
- Arthrites micro cristallines (goutte).

### **1-5-2-Autres indications [12] :**

- Néonatalogie : fermeture du canal artériel ;
- Gynécologie : salpingite aiguë, la mastite granulomateuse, dysménorrhées
- Phlébologie (phlébites superficielles) ;
- Urologie : traitement de la colique néphrétique ;
- Cancérologie : douleur, hyper calcémies ;
- Cardiologie : prévention d'accidents ischémiques (action anti-plaquettaire).

### **1-6-PHARMACOVIGILANCE :**

#### **1-6-1- GENERALITES :**

Les AINS sont des produits à risque. Beaucoup de produits ont été retirés du marché ou limités dans leurs indications : Alclofénac et risque cutané, Benoxaprofen, insuffisance rénale et hépato toxicité ; Isoxicam et syndrome de Lyell ; Acide tiénelique et hépato toxicité etc.... Beaucoup à effets secondaires sont de type A, explicable par le mécanisme d'action (inhibition des PG et saignement, ulcères gastro-duodénaux, retard à l'accouchement...).

Certains sont de type B, plus rares, sévères ou mortels (syndrome de Lyell ; hépatite fulminante, agranulocytose...).

Il ne s'agit pas toujours d'effets de classe ou de groupe chimique (Exemple : des accidents allergiques à un produit bien précis).

### **1-6-2- ACCIDENTS DES AINS :**

### **6-3-Accidents liés à l'inhibition des prostaglandines (PG) ;**

#### **1-6-4-Accidents gastro-intestinaux.**

- Les effets digestifs bénins sont fréquents : épi gastralgies, nausées, douleurs abdominales, troubles du transit (10 % à 40 % des cas traités avec 5 à 10 % d'arrêts de traitement) ;
- Les ulcères et les perforations sont classiques (contre indication absolue des AINS) ; les sténoses et les lésions coliques sont connues. Les AINS peuvent déclencher une recto-colite hémorragique. Hélicobacter pylori ne constitue pas un facteur de risque vis-à-vis des lésions gastriques. Le misoprostol (analogue de la PGE1) traite et prévient ces effets.

Ces effets indésirables sont communs à tous les AINS et à toutes leurs formes galéniques (orale, rectale ou parentérale). Ils représentent souvent leur handicap majeur de part leur fréquence, ils sont volontiers doses dépendantes, ils sont hautement liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines dont certains ont un rôle protecteur sur la muqueuse digestive. Des travaux appréciant la variation de la différence de potentiel de la muqueuse gastrique ont démontré l'existence d'un effet toxique direct sur la muqueuse par certains AINS [12]

Au cours d'un rhumatisme inflammatoire chronique, la prescription d'un AINS peut être absolument nécessaire, malgré les contre-indications. Une fibroscopie gastrique doit être effectuée avant la prescription et doit y être renouvelée régulièrement. Un traitement par des médicaments anti-H2 doit être systématiquement associé. La surveillance de l'hémogramme est utile pour dépister l'apparition d'anémie hypochrome microcytaire que même en dehors de toute symptomatologie clinique, impose l'indication d'une nouvelle fibroscopie [12].

### **1-6-5-Asthme et Bronchospasme :**

C'est une contre-indication à tous les AINS dont l'Acide Acétyl Salicylique

### **1-6-6- Accidents rénaux :**

- Chez des sujets à risque, une insuffisance rénale fonctionnelle peut survenir. La méfiance réside dans : déshydratation, cirrhose du foie, insuffisance cardiaque, sujet âgé, traitement par diurétique. La durée du traitement et la dose n'interviennent que peu ici ;
- En chronique, l'association avec des diurétiques et surtout les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) peut conduire à l'insuffisance rénale ;
- L'importance est de signaler les risques de nécrose papillaire, hyponatrémie hypokaliémie et hypertension artérielle.

### **1-6-7- Accidents indépendants des PG :**

**1-6-8-Réactions cutanées:** Tous les AINS peuvent être responsables d'accidents cutanés muqueux qui peuvent revêtir des aspects très variés [5], selon les publications, l'appréciation de leur fréquence est extrêmement divergente allant de 1 à 32 % des patients traités.

Ces accidents ne sont pas dépendants de la dose et leur survenue contre indique la prescription ultérieure au moins des AINS responsables, mais des réactions croisées sont possibles entre tous les produits inhibiteurs de la prostaglandine synthétase. Les effets secondaires apparaissent le plus souvent entre le 7<sup>ème</sup> et le 21<sup>ème</sup> jour après le début d'un premier traitement ou plus précocement lors d'une ré administration.

Les effets secondaires bénins sont, heureusement les plus nombreux. Il s'agit d'éruptions plus ou moins prurigineuses, scalariforme, morbilliforme, souvent polymorphes, macules, papillaire ou purpurique [14].

Ces rashes peuvent être en rapport avec une photosensibilité et dominant alors au niveau des zones découvertes [15]. Des urticaires avec ou sans œdème aiguë sont rapportés.

Les accidents plus sévères demeurent exceptionnels, mais sont les plus préoccupants [16]. A côté de l'érythème pigmenté fixe, spécifique des pyrazolés, des observations d'érythèmes polymorphes, de syndrome de Stevens Johnson ou ectoderme pluri-orificielle, le syndrome de Lyell, demeurent extrêmement sévère avec un taux de mortalité de l'ordre de 30 %. Le manque de toxidermie grave semble surtout lié à la préoccupation de pyrazolés et d'oxicam, des purpuras vasculaires sont rarement attribués aux AINS et ont été rapportés avec toutes les classes de ces médicaments [17]. Plus récemment, certains accidents cutanés ont été liés à la forme galénique : avec les injections, des complications locales sont possibles à type d'hématomes, d'indignations ou de nodules sous cutané et beaucoup plus exceptionnellement, mais plus graves, de nécroses cutanées aseptiques.

#### **1-6-9-Réactions hématologiques :**

Une anémie hypochrome microcytaire peut-être révélatrice d'un saignement et doit conduire à la prescription d'une fibroscopie digestive.

Une anémie hémolytique et une thrombopénie auto-immune sont rapportées avec l'acide méfénamique, les dérivés pyrazolés le sulindac et la majorité des dérivés aryl acétiques et propioniques. L'évolution à l'arrêt du traitement est le plus souvent favorable [14].

L'atteinte médullaire bien connue des pyrazolés est extrêmement rare mais possible au cours du traitement avec les autres AINS. Touchant une ou plusieurs lignées, elle se traduit par une leucopénie une granulomatose, une anémie ou une thrombopénie d'origine centrale, une bi cytopénie ou forme majeure, une aplasie médullaire dont l'évolution est fatale dans 20 à 58 % des cas.

Ces effets indésirables amènent à la surveillance de l'hémogramme de façon systématique, si la prescription de pyrazolés s'impose et devant tous signes d'appel : pâleur, purpura syndrome infectieux, quelque soit la nature de l'AINS prescrit.

### **1-6-10- Réactions hépatiques :**

- Hépatites de tout type ;
- Une simple élévation des transaminases peut être constatée.

### **1-6-11- Néphropathies immuno cellulaires :**

En général, il s'agit d'une glomérulonéphrite focale ou diffuse.

### **1-6-12-Syndrome de Reye :**

C'est une encéphalopathie de l'enfant associée à une dégénérescence hépatique survenant lors d'infections virales (varicelle influenza). L'Acide Acétyl Salicylique pourrait précipiter voire déclencher ce syndrome. D'où la règle, peut être excessive d'éviter l'AAS chez l'enfant, en cas de fièvre, préconiser le paracétamol.

### **1-7-effets toxiques :**

Troubles neurosensoriels :

- Céphalées, Vertiges, Confusion surtout avec l'indométacine. Ces troubles diminuent avec l'arrêt du traitement dans 16 % des cas ;
- Surdité, Vertiges, Acouphènes, Classique chez les grands et longs consommateurs d'AINS (Salicylisme) ;
- Neuropathie périphériques.

## **2- ANTI INFLAMMATOIRES STEROIDIENS : Les Cortico ides :**

### **2-1-Définition :**

Les cortico ides sont représentés par :

- La cortisone et l'hydrocortisone produits naturels secrétés par la corticosurrénale et utilisés en thérapeutique essentiellement comme anti-inflammatoires et comme immunosuppresseurs ;
- Les produits synthétiques dérivent du cortisol et de la cortisone par formation d'une double liaison delta.

## **2-2-Action physiologique des corticoïdes [12]**

Les corticoïdes agissent sur de nombreux métabolismes et fonction de l'organisme

- Métabolisme des glucides : ils transforment les protides en glucides, ils sont donc hyperglycémisants.
- Hyper-catabolisme des protides : ils augmentent le catabolisme protidique, ce qui entraîne une augmentation de l'urée sanguine terme ultime de la dégradation des protides.
- Action hyperlipidémisante par augmentation de la synthèse hépatique des triglycérides.
- Rétention hydrosodée : Il y a une élimination rénale de potassium et rétention de sodium et de l'eau. Cette rétention résulte un risque d'œdème.
- Déminéralisation osseuse par inhibition de l'absorption intestinale du calcium, ce qui explique la décalcification osseuse et les fractures observées lors du traitement au long cours par les corticoïdes ;
- Action sur l'hypophyse : les corticoïdes diminuent les sécrétions d'ACTH, hormone de l'anté-hypophyse à activité thyroïdienne et l'activité sexuelle.
- Action anti-inflammatoire : quand le tissu conjonctif est le siège d'une agression, il réagit par un certain nombre de phénomènes dont l'ensemble constitue la « réaction inflammatoire, c'est-à-dire, une réaction vasculaire avec nécrose et suppuration. Les corticoïdes sont les anti-inflammatoires les plus puissants :
- système nerveux central : les corticoïdes ont une action euphorique et dans les cas les plus graves, ils conduisent à un état d'excitation importante ;
- estomac : il provoque une hypersécrétion d'acide chlorhydrique avec des risques d'ulcères ;
- action immunosuppressive : les corticoïdes agissent sur les lymphocytes T et les lymphocytes B.

## **2-3- Classification des anti-inflammatoires stéroïdiens :**

### **2-3-1- Corticoïdes naturels : [18]**

Ce sont la cortisone et l'hydrocortisone (ou cortisol) hormone élaborée par la corticosurrénale. On utilise l'acétate de cortisone et l'acétate d'hydrocortisone, tous deux inscrits sur la liste I

L'acétate de cortisone est utilisé par voie buccale, par voie générale à des doses de 0,20 à 0,30 mg / jour. On peut généralement l'administrer par voie buccale, par voie intra-articulaire (solution à 25 mg / cl) et par voie locale (collyre pommade etc...). Son action anti-inflammatoire est un peu plus puissante que celle de la cortisone.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone est une forme soluble dans l'eau qui a une réaction rapide utilisée par voie intra veineuse, c'est une corticothérapie d'urgence chez les malades dans le coma ou en état de collapsus cardio vasculaire (25 à 60 mg).

### **2-3-2 - Corticoïdes de synthèse: [18]**

La cortisone, l'hydrocortisone possèdent de nombreux effets secondaires. On a donc essayé de préparer par synthèse des médicaments possédant toutes les propriétés sans en avoir les inconvénients. Ils sont inscrits sur la liste II.

Le Prèdnisone a une activité anti-inflammatoire supérieure à celle de la cortisone.

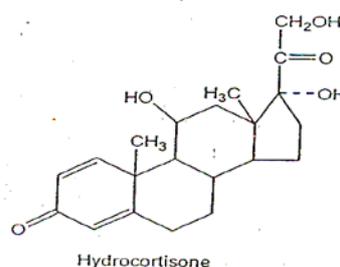
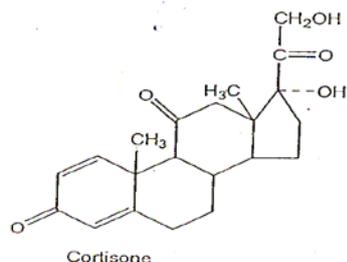
La Prèdnisolone a les mêmes propriétés que le prèdnisone.

La Triamcinolone est utilisée à faible dose. Elle provoque une diminution de l'appétit, de plus elle est diurétique. Ce médicament est actif dans l'asthme rebelle.

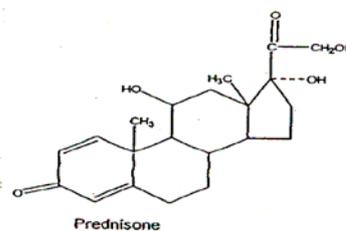
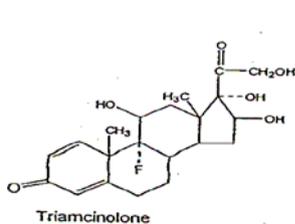
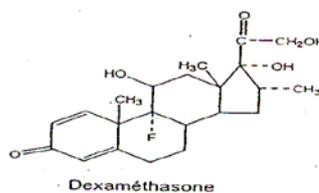
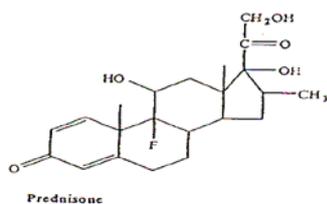
La Dexaméthasone est toujours active par voie parentale. La forme soluble est appelée Cordon

## 2-4-Structure chimique de quelques anti-inflammatoires stéroïdiens

### Exemples d'anti-inflammatoires stéroïdiens naturels



### Exemples de structures d'anti-inflammatoires stéroïdiens de synthèses



## 2-5-MODE D'ACTION

### 2-5-1- Mode d'action cellulaire :

Les glucocorticoïdes sont des molécules liposolubles. Ils traversent la membrane cytoplasmique pour se lier aux récepteurs cytoplasmiques hautement spécifiques. Sur le plan stéréochimique ces récepteurs spécifiques reconnaissent les métabolites actifs de la cortisone et du cortisol. Le complexe récepteur-hormone entre dans le noyau, stimule la

transcription d'ARN par l'intermédiaire d'ARN polymérase provoquant une augmentation de la synthèse protéique enzymatique inhibe ainsi la synthèse des prostaglandines (facteur de l'inflammation) [10].

### **2-5-2-Mode d'action tissulaire :**

L'activité des anti-inflammatoires stéroïdiens est analysée à trois niveaux :

- ❖ La diminution de la mobilité des cellules impliquées dans l'inflammation ;
- ❖ La diminution de la production des substances vaso-actives intervenant dans les phénomènes inflammatoires ;
- ❖ La diminution de la fonction des cellules immunocompétentes intervenant dans l'inflammation chronique [10].

### **2-6-INDICATIONS DES CORTICOÏDES [18] :**

Les actions physiologiques très variées que nous venons d'étudier, font que les corticoïdes ont de nombreux emplois en thérapeutique, dans des domaines aussi variés que :

- Les maladies d'Addison et les insuffisances surrénaliennes ;
- Les maladies rhumatismales : on les utilise avec succès dans toutes les maladies à réaction inflammatoire. Le rhumatisme articulaire aiguë ou RAA, la polyarthrite rhumatoïde, les corticoïdes sont les plus puissants anti-inflammatoires ;
- La Collagénose : Lupus érythémateux, périarthrites noueuses ;
- Les allergies (asthme, eczéma etc....) ;
- L'hémopathie : la cortisone est employée dans le traitement de la leucose aiguë et chronique et dans la maladie de Hodgkin ;
- Etat septicémique, les méningites purulentes, la tuberculose, les hépatites virales sont justiciables des corticoïdes [18].

## **2-7- PRINCIPE D'UTILISATION DES CORTICOÏDES :**

Les modalités d'administration recommandées sont la prise orale unique le matin à 8 heures, car elle seule permet de limiter l'action frénatrice des corticoïdes sur l'axe hypothalamo - hypophyso - surrénalien.

En cas de forte posologie, les doses peuvent être fractionnées en deux prises avec la principale posologie à 8 heures du matin et l'autre dans l'après midi, par Exemple : 2/3 à 8 heures et 1/3 à 15 heures. Les conséquences métaboliques et hormonales de la corticothérapie doivent être recherchées et prévenues par : des mesures diététiques (régime désodé, limitation des aires d'absorption rapide, régime riche en laitage, apport de sel de potassium).

Des mesures hygiéniques par une activité physique régulière et recommandée et des mesures thérapeutiques qui ont pour but de prévenir l'ostéoporose cortisonique.

La prévention de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale est réalisée par des pansements gastriques. Ils doivent cependant, être pris à distance des repas, car ils sont susceptibles de limiter l'absorption intestinale des corticoïdes [18].

## **2-8- INCIDENTS ET ACCIDENTS DE LA CORTICOTHERAPIE :**

Lorsque les Corticoïdes sont pris à des doses excessives ou lors d'une corticothérapie à long cours, on peut observer des troubles. Les corticoïdes diminuent les défenses immunitaires de l'organisme aux infections, parce qu'ils inhibent les réactions immunitaires. Le risque infectieux dû à des germes banaux, à des champignons ou bacilles tuberculeux est ainsi accru.

Le freinage de la sécrétion d'ACTH peut entraîner un hypocorticisme et même une aplasie surrénalienne, risque essentiel des traitements prolongés ou des doses excessives. Le risque est fonction de la durée du traitement et du produit employé ; ainsi la béthametasone freine plus que les autres

corticoïdes la sécrétion d'ACTH. L'hypocorticisme survient soit immédiatement à l'arrêt du traitement. A cause de l'hypocorticisme, il est conseillé de ne pas arrêter brutalement le traitement, au contraire progressivement. De plus la corticosurrénale pourrait être relancée par une injection d'ACTH.

L'augmentation du catabolisme protidique est responsable des vergetures, de l'amyotrophie (surtout avec la triamcinolone) de l'ostéoporose. Ces accidents comptent parmi les plus redoutables des accidents métaboliques. On y pâlie grâce à un régime hyper protidique et des anabolisants de synthèse.

**2-8-1-Accidents digestifs** : les gastralgies, les brûlures sont fréquentes mais beaucoup plus graves sont les hémorragies et perforations gastro- duodénales. Les corticoïdes peuvent non seulement réveiller un ulcère mais également le créer. Les antécédents ulcéreux contre indiquent formellement les corticoïdes. L'association de pansement gastrique à la corticothérapie doit être systématique.

- ❖ Altérations cardio-vasculaires rénales : La rétention hydrosodée entraîne des œdèmes avec prise de poids. Elle est surtout importante avec la cortisone et l'hydrocortisone. La triamcinolone présente au contraire une action diurétique. L'hypokaliémie observé avec tous les corticoïdes si la prise préventive de potassium a été négligée, on note alors des troubles cardiaques, une myasthénie et des crampes musculaires ;
- ❖ Altération métabolique : L'assimilation importante des graisses dues aux corticoïdes, entraîne l'obésité et une hypercholestérolémie. Le régime sera pauvre en graisse. Les corticoïdes sont hyperglycémiantes et ils peuvent entraîner bien que rarement un diabète cortisonique bénin chez les sujets héréditaires prédisposés.

**2-8-2-Trouble du comportement** : nervosité, insomnie.

Les corticoïdes peuvent avoir une action euphorique aboutissant à un véritable état psychique.

Le retard de croissance est particulièrement net chez l'enfant traité. Il est préférable pour cette raison, d'employer une corticothérapie altérée un jour sur deux, bien que le risque tératogène semble peu important, il vaut mieux éviter les corticoïdes chez la femme enceinte.

Le tableau ci-dessous indique les principales complications de la corticothérapie [18].

**Tableau 2 : Complication de la Corticothérapie [19]**

<b>PROPRIETES DES AIS</b>	<b>EFFETS</b>
Sensibilité accrue aux infections	Diminution de la défense immunitaire
Freinage de l'axe hypothalamo hypophysaire	Insuffisance surrénalienne
Hypocorticisme	Aspect cushingoïde
Atteintes musculaires	Amyotrophie des membres inférieurs
Atteintes osseuses	Ostéoporose, Ostéosclérose aseptique Retard de croissance
Manifestations métaboliques	Diabète sucré Rétention hydrossodée (œdème) Hypokaliémie Hypoglycémie Hyperlipidémie
Accidents oculaires	Glaucome Cataracte
Accidents digestifs	Ulcères gastro-duodénaux Hémorragies Perforations Brûlures gastriques
Accidents neuropsychiques	Euphorie, Agitations Insomnie Syndromes psychiatriques.

### **3- INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

Les interactions médicamenteuses peuvent être d'ordre pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques.

Elles peuvent être la conséquence de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau des plaquettes sanguines, du rein, des vaisseaux ou encore de la muqueuse gastrique. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire qui fait suite au blocage de la synthétase du thromboxane A2 par les AINS est la cause d'une interaction pharmacodynamique avec les anticoagulants oraux et l'héparine [16].

Le temps de saignement est prolongé avec comme conséquence, une augmentation du risque hémorragique, notamment au niveau gastrique ou l'érosion induite par les AINS, favorise le déclenchement. Cet effet est particulièrement important avec l'acide acétylsalicylique qui, contrairement aux autres AINS, inhibe de manière irréversible, la thromboxane synthétase. Son action ne cesse qu'après la synthèse de nouvelles plaquettes quelques jours après [20].

L'effet de nombreux anti-hypertenseurs est atténué par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales et vasculaires, ce qui n'est pas surprenant étant donné le rôle important des prostaglandines dans la régulation de la tension artérielle [21].

Cette interaction a été particulièrement bien étudiée avec l'indométacine qui diminue l'effet des diurétiques, et des Bêta bloquant et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Seuls les anticalciques et les agonistes centraux semblent échappés à cette interaction.

L'inhibition des prostaglandines du tube digestif est responsable de l'interaction des AINS avec les corticoïdes et l'alcool et de la potentialisation du risque d'hémorragie digestive que l'on observe lorsqu'on associe, surtout chez des patients alcooliques ou ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal.

La plus part des AINS sauf l'acide acétyl salicylique ont des effets anti-agrégats propres qui s'ajoutent aux effets des anti-coagulants de l'héparine et en augmentent les risques hémorragiques.

Un grand nombre d'AINS (acide méfénamique, Aspirine azopropazine Piroxicam) peuvent aussi potentialiser (hypoprothrombinémie). Les Salicylés et l'AAS à forte dose (3g / jour) peuvent en plus déclencher des effets hypothrombinemians propres anti-vitamine K.

Quelques AINS (principalement l'AAS et la Phénylbutazone) peuvent déplacer les hypoglycémians et anti-dépresseurs de leur sites de liaison plasmatique et en potentialiser les effets hypoglycémians (psychotropes et parasympholytiques pour les seconds)

Les Salicylates peuvent déplacer les hormones thyroïdiennes de leurs sites de liaisons plasmatiques (globuline de transport) la vitesse de dégradation de la T3 en particulier, en est ainsi accélérée et l'hémostase thyroïdienne altérée.

Les AINS peuvent diminuer l'action anti-hypertensive et ou natriurétique de ces divers agents thérapeutiques en raison de divers mécanismes présumés (inhibition de la synthèse de prostaglandine rénale, modulation du système rénine - angiotensine - aldostérone, interaction de type cinétique) et en fonction de facteur individuel (âge, insuffisance cardiaque ou rénale, durée du traitement anti-inflammatoire etc...). L'atténuation de l'effet anti hypertenseur peut en plus s'accompagner de rétention hydrosodée et hyperkaliémie péjorant le statut tentionnel.

Les diurétiques thiazoliques diminuant apparemment l'excrétion de l'allopurinol, la toxicité de l'anti-goutteux est renforcée (hypersensibilité cutanée).

L'Indométacine peut effectivement augmenter environ 50 % la lithémie en diminuant sa clairance rénale (risque accru de toxicité). Cette interaction a été également démontrée, certes dans une moindre mesure, pour d'autres

AINS (diclofénac, Ibuprofène Phénylbutazone, Piroxicam) mais pas pour les salicylés.

Les anti-acides diminuent, en principe, la bio disponibilité des AINS mais les associations devraient être examinées cas par cas, en tenant compte de l'alimentation et de la composition de l'anti-acide.

Les AINS plus digitaliques : des interactions sont possibles dans le sens d'une diminution de l'effet cardiotonique due à la rétention hydro sodée induite par l'indométacine ou la phénylbutazone [22].

Le déplacement d'un médicament fortement lié à l'albumine par un AINS, ne provoque qu'une augmentation transitoire de sa concentration libre qui est suivie d'une augmentation parallèle de sa clairance de l'établissement d'un nouvel équilibre où la concentration totale est abaissée, mais la concentration libre efficace est inchangée [12].

L'administration constante d'anti-acides dans le but d'éviter la dyspepsie induite par les anti-inflammatoires peut retarder l'absorption de ces derniers, mais cet effet est variable d'un produit à l'autre, imprévisible et généralement de grandes conséquences.

De plus, de fortes doses d'anti-acides augmentent le Ph urinaire et favorisent l'excrétion des Salicylés dont les taux plasmatiques peuvent diminuer de 25%.

La Colestyramine lie les anions et peut diminuer l'absorption des AINS. Ce problème peut être évité en donnant les deux produits à deux heures d'intervalles, bien qu'il ait été démontré que cela n'est pas suffisant lorsque la résine est administrée de manière continue. La Colestyramine a, en effet la capacité de bloquer le cycle entéro-hépatique et augmenter ainsi l'élimination de certains AINS comme les Oxicams.

Le métabolisme hépatique peut être augmenté par les barbituriques, les corticoïdes et les contraceptifs oraux semblent préférentiellement, le P450TB et donc le métabolisme des produits oxydés par celui-ci (ibuprofène, diclofenac, tenoxicam, Piroxicam, acide méfénamique), alors que les

contraceptifs oraux induisent la glucuronyl transférase et donc le métabolisme des AINS conjugués.

Le Probénecide inhibe compétitivement la formation et la sécrétion tubulaire des glucuronoconjugués, diminuant ainsi l'élimination des molécules fortement conjuguées **[19]**.

## **II- METHODOLOGIE**

### **1 - LIEU D'ETUDE**

L'étude s'est déroulée à la pharmacie hospitalière du CHU du Point G.

#### **1-1- Brève présentation du CHU du Point G**

Conçu à l'origine comme hôpital militaire pour les besoins des européens de l'armée coloniale et le personnel européen de l'administration civile, des commerçants et transporteurs et des indigènes de la nouvelle capitale coloniale, l'hôpital du Diamadiè Koulou ou du Point G est devenu en peu de temps le principal établissement sanitaire du pays et le demeure encore 100 ans après sa création. L'hôpital du Point G renferme la gamme la plus complète de spécialités médicales. Pour les maliens d'aujourd'hui comme pour les ancêtres il y a un siècle, quand un malade monte au Point G, c'est l'ultime espoir. Il constitue avec l'Hôpital Gabriel Touré, l'Hôpital de Kati, l'IOTA, l'ensemble des structures hospitalières de troisième référence dans la pyramide sanitaire du Mali.

L'hôpital du Point G renforce sa prééminence sur les autres établissements hospitaliers du Mali et partage la même colline du Diamadiè Koulou, situé dans la partie nord de Bamako, avec la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie de l'université de Bamako.

Il comprend :

- le service des urgences,
- les services de médecine : cardiologie A, cardiologie B, hématologie oncologie, infectiologie, médecine interne, néphrologie, neurologie, pneumologie, psychiatrie,
- les services de chirurgie : anesthésie réanimation, chirurgie A, chirurgie B, gynécologie obstétrique, urologie,
- Les services techniques et laboratoires : imagerie médicale et de médecine nucléaire, laboratoire d'analyse médicale et la pharmacie hospitalière, le

service social, le service de maintenance, la direction constituée par ses composantes administratives, financières, comptables et d'informations hospitalières.

## **1-2- Pharmacie hospitalière**

La pharmacie de l'hôpital du CHU du Point G est l'un des dix huit (18) services de l'hôpital. Elle est organisée autour des unités suivantes :

☐ Cinq (5) bureaux de fonction se répartissant comme suit :

- Le bureau du pharmacien chef
- Trois bureaux pour les trois autres pharmaciens
- Le bureau du major

☐ Un magasin de produits pharmaceutiques destinés à la cession aux services.

Il s'agit plutôt d'un local pas trop grand dans lequel la pharmacie entrepose tous les produits qui sont destinés à être régulièrement distribués aux différents services hospitaliers. Par ailleurs ce magasin sert en même temps de bureau pour le chargé d'approvisionnement.

☐ Un magasin de stockage de produits pharmaceutiques destinés à la vente,

☐ Un espace de traitement informatisé des ordonnances nominatives, l'encaissement des recettes et la dispensation des produits

☐ Une salle de garde pour la dispensation en dehors des heures de service. Par ailleurs, un logiciel intitulé Pharma Suite<sup>®</sup> est installé sur l'ordinateur de gestion informatisé et interconnecté de la pharmacie. Il s'agit d'un logiciel de gestion de stocks qui permet d'enregistrer tous les produits livrés par les fournisseurs.

Ce logiciel est également utilisé pour valoriser les ordonnances, il permet d'avoir un aperçu en temps réel de l'état du stock, d'obtenir les statistiques

précises d'un ou de plusieurs produits sur une période donnée ou encore, la consommation de produits par chacun des services de l'hôpital.

Tout ceci tient sur la base d'un répertoire où la totalité des produits de la pharmacie ont été listés et codifiés.

## **2-TYPE D'ETUDE**

Il s'agissait d'une étude prospective descriptive portant sur les ordonnances provenant de tous les services du CHU du Point G et livrées par la pharmacie hospitalière de Point G pendant la période d'étude.

## **3- PERIODE D'ETUDE**

L'étude s'est déroulée de Novembre 2008 à Janvier 2009.

Elle a été répartie comme suit:

- la définition du concept et la validation du protocole ;
- l'élaboration d'une fiche d'enquête et sa validation ;
- l'enquête auprès de la pharmacie hospitalière ;
- la saisie et l'analyse des données ;
- la rédaction de la thèse.

## **4- CRITERES D'INCLUSION**

Toute prescription contenant des médicaments anti-inflammatoires en provenance de tous les services du CHU du Point G et présentée à la pharmacie hospitalière de l'établissement.

## **5 -CRITERES DE NON INCLUSION**

- Toute prescription ne provenant pas des différents services du CHU du Point G.
- Toute prescription provenant des services du CHU mais ne contenant pas des anti-inflammatoires(AI).

## **6-TAILLE DE L'ECHANTILLON**

Les ordonnances reçues pendant la période d'étude allant de Novembre 2008 à Janvier 2009 ont été étudiées et analysées. Au terme de cette étude nous avons colligé 208 ordonnances répondants aux critères de l'étude.

## **7-TECHNIQUE DE COLLECTE**

Nous avons utilisé une fiche d'enquête (annexe 1) pour la collecte des données sur l'ordonnance.

Les données collectées étaient les suivantes: date de prescription, le nom et qualité du prescripteur, service prescripteur, profil du patient (âge, sexe et poids), molécules prescrites (nom, forme, dosage, posologie et quantité). Les questions ont été adressées aux dispensateurs à la pharmacie pour connaître leur qualité. La disponibilité et le coût des médicaments ont été notés. Les médicaments qui n'étaient pas disponibles à la pharmacie leurs coûts ont été obtenus à partir d'une officine privée.

## **8-DEFINITION DES VARIABLES**

Les variables évaluées au cours de notre étude sont les suivantes :

-La fréquence de prescription des anti-inflammatoires :C'est le nombre d'anti-inflammatoires sur le nombre total de médicaments prescrits.

-Le prescripteur : il agit de la personne ayant prescrit l'ordonnance. Cette personne était identifiée par son nom et prénom, qualité (médecin généraliste, CES, Professeur, FFI, interne, infirmier) par le tampon du service ou du prescripteur

- Le service prescripteur : correspond au service d'où provenaient les ordonnances prescrites.

- Qualité de prescripteur : désignait la qualification du prescripteur des ordonnances. Les prescripteurs étaient (médecin généraliste, CES, Professeur, FFI, interne, infirmier).

- Les variables sociodémographiques : âge, sexe, taille, poids

- La forme galénique : il s'agit de la forme pharmaceutique (ampoules injectables, comprimés, capsules/gélules, sirops, pommade/crème etc.)

- Le type de médicament : il s'agit du type dans lequel le médicament est prescrit : DCI ou spécialités.

- La substitution : est l'acte par lequel le pharmacien remplace un médicament prescrit par une molécule équivalente (soit en DCI ou en spécialité).

- La qualité de la prescription: selon le formulaire thérapeutique huit règles sont à respecter pour une bonne prescription, à savoir : la date ; le nom et la qualité du prescripteur ; nom, prénom, sexe, poids et l'état du patient; le nom du médicament en DCI; la posologie de façon précise ; les mentions spéciales obligatoires en cas de prescription de substances vénéneuses ; les informations complémentaires. Cette qualité a été étudiée selon :

- Le nombre moyen de médicaments par ordonnance : C'est le nombre total de médicaments prescrits sur le nombre total d'ordonnances.
- Le pourcentage d'ordonnance livrée par un pharmacien ou interne en pharmacie : C'est le nombre d'ordonnance servie par un pharmacien par le nombre total d'ordonnance livrée.
- Le pourcentage de prescription en DCI : C'est le nombre de médicaments prescrits en DCI par le nombre total de médicament.
- pourcentage d'ordonnance présentant : le sexe, l'âge, le poids du malade ; le nom et qualité du prescripteur, le pourcentage d'ordonnance lisible
- La durée de traitement : Elle a été déterminée en fonction de la quantité du médicament prescrit, de la posologie et du dosage.

- La qualité de la dispensation : Ce sont les conseils donnés pendant la dispensation, qualification du dispensateur. Elle a été déterminée selon le pourcentage de substitution par le dispensateur. Il s'agit du nombre d'ordonnances avec substitution par le nombre total des ordonnances.

-Le coût moyen de l'ordonnance prescrite : C'est le cout total des ordonnances sur le nombre d'ordonnances.

-Le Pourcentage d'ordonnances servies partiellement pour raison financière : C'est le pourcentage d'ordonnances servies partiellement à cause du manque d'argent par le nombre total d'ordonnances.

-Le Pourcentage d'ordonnances non servies pour raison de rupture de stock : C'est le nombre d'ordonnances non servies à cause d'une rupture de stock par le nombre total des ordonnances.

-Le Pourcentage d'ordonnances servies partiellement pour raison de rupture de stock : C'est le nombre d'ordonnances servies partiellement à cause d'une rupture de stock par le nombre total d'ordonnances.

-Le taux de disponibilité des médicaments : C'est le pourcentage d'ordonnances non servies pour raison d'absence de stock, ou pourcentage d'ordonnances servies partiellement pour raison d'absence de stock.

-La DCI (dénomination commune internationale) :C'est le nom générique d'un médicament correspondant le plus souvent à une simplification du nom chimique (souvent très compliqué) destiné à faciliter les échanges et les transactions internationales et la sécurité de l'utilisation.

-La spécialité : Une spécialité pharmaceutique est un « médicament préparé à l'avance présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ».

Elle est réalisée dans un établissement pharmaceutique industriel sous la responsabilité d'un pharmacien.

## **9-SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES**

La saisie a été faite avec Microsoft Office Word 2007.

L'analyse des données a été faite avec le logiciel SPSS 12.0 pour Windows

## **II-RESULTATS**

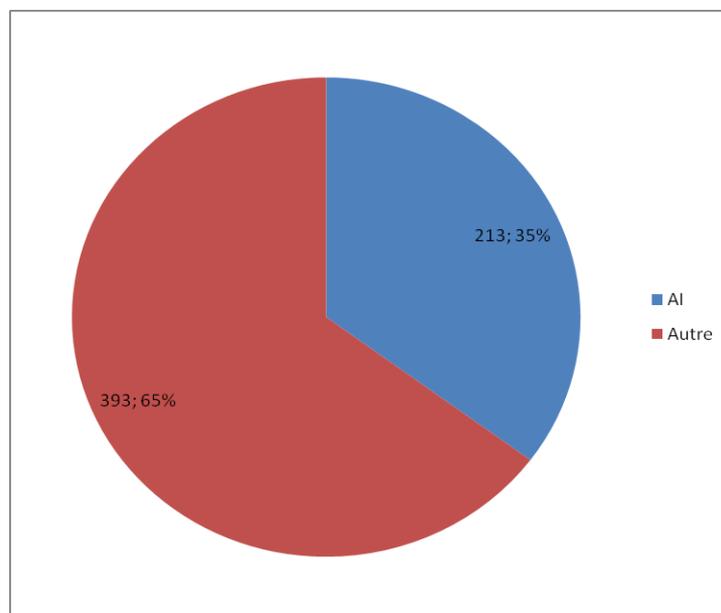
### **1-RESULTATS GLOBAUX**

#### **1-1-Total d'ordonnance :**

Au cours de notre étude, nous avons recensé 208 prescriptions contenant au moins un anti-inflammatoire.

#### **1-2-Fréquence de prescription des anti-inflammatoires :**

Sur les 208 prescriptions, nous avons observé que 606 médicaments ont été prescrits dont 213 étaient des anti-inflammatoires. La fréquence de prescription est représentée dans le graphique 1.



#### **Graphique 1: fréquence de prescription des Anti-inflammatoires**

Les anti-inflammatoires ont représenté 35% des médicaments prescrits.

### **2- QUALITE DE LA PRESCRIPTION**

#### **• Identité du patient**

Le nom et le sexe du patient étaient indiqués dans 100% des prescriptions (N=208).

**-Tableau I** : Répartition des ordonnances selon l'indication de l'âge du patient sur la prescription.

Age du patient indiqué	Fréquence	Pourcentage
Oui	16	7,7
Non	192	<b>92 ,3</b>
Total	208	100

L'âge du patient n'était pas indiqué sur 92,3% des prescriptions (N=208).

**-Tableau II** : Répartition des ordonnances selon l'indication du poids du patient sur la prescription.

Poids du patient indiqué	Fréquence	Pourcentage
Oui	19	9,1
Non	189	<b>90,9</b>
Total	208	100

Le poids du patient n'était pas indiqué dans 90,9% des cas (N=208).

• **Identité de l'ordonnance**

-**Tableau III** : Répartition des ordonnances selon le nombre de médicaments prescrits.

Nombre de médicaments par ordonnance	Fréquence	Pourcentage
1	25	12
2	64	30,8
3	66	31,7
4	21	10,1
5	20	9,6
6	11	5,3
7	1	0,5

Le nombre moyen de médicaments par ordonnance était  $2,92 \pm 1,35$ . Le mode était 3. Le nombre minimal de médicaments par ordonnance était 1 et maximal était 7.

-**Tableau IV** : Répartition des ordonnances selon l'indication de la date de prescription.

Date de prescription	Fréquence	Pourcentage
Oui	192	<b>92,3</b>
Non	16	7,7
<b>Total</b>	<b>208</b>	<b>100</b>

La date figurait sur 92,3% des prescriptions (N=208).

**-Tableau IV :** Répartition des ordonnances selon l'indication de tampon du service sur la prescription.

Tampon du service	Fréquence	Pourcentage
Oui	162	77,9
Non	46	22,1
<b>Total</b>	<b>208</b>	<b>100</b>

Le tampon du service était apposé sur 77,9% des prescriptions (N=208)

**-Tableau V:** Répartition des ordonnances selon l'indication du sigle de l'hôpital sur la prescription.

Sigle de l'hôpital	Fréquence	Pourcentage
Oui	186	<b>89,4</b>
Non	22	10,6
Total	208	100

Le sigle de l'hôpital était indiqué dans 89,4% des prescriptions (N=208).

**-Tableau VI :** Répartition des ordonnances selon la lisibilité des prescriptions.

Prescription lisible	Fréquence	Pourcentage
Oui	201	<b>96,6</b>
Non	7	3,4
Total	208	100

Les prescriptions étaient lisibles dans 96,6%des cas (N=208).

**-Tableau VII** : Répartition des ordonnances selon le service prescripteur.

Service prescripteur	Fréquence	Pourcentage
Urgences	24	<b>12,7</b>
Neurologie	20	10,6
Cardiologie B	18	9,5
Cardiologie A	17	9
Hématologie	15	7,9
Pneumologie	14	7,4
Médecine interne	13	6,9
Rhumatologie	13	6,9
Chirurgie A	11	5,8
Gynécologie	10	5,3
Néphrologie	10	5,3
Urologie	10	5,3
Chirurgie B	9	4,8
Maladie infectieuse	4	2,1
Psychiatrie	1	0,5
Total	189	100

Quinze services ont prescrit des anti-inflammatoires pendant la période d'étude. Les ordonnances provenaient dans leur majorité du service des urgences (12, 7%).

• **Qualité en rapport avec le prescripteur**

-**Tableau VIII** : Répartition des ordonnances selon l'indication de nom du prescripteur.

Nom du prescripteur	Fréquence	Pourcentage
Oui	98	47,1
Non	110	<b>52,9</b>
Total	208	100

La majorité des prescriptions ne comportait pas le nom du prescripteur, soit 52,9% des cas (N=208).

-**Tableau IX**: Répartition des ordonnances selon l'indication du niveau du prescripteur.

L'indication du niveau du prescripteur.	Fréquence	Pourcentage
Oui	94	45,2
Non	114	<b>54 ,8</b>
Total	208	100

Le niveau du prescripteur n'était pas indiqué dans 54,8% des prescriptions (N=208).

-**Tableau X** : Répartition des ordonnances selon le niveau du prescripteur.

Niveau du prescripteur	Fréquence	Pourcentage
Médecins généralistes	41	<b>43,6</b>
Internes	28	29,8
CES	18	19,1
Infirmier(es)	7	7,4
Total	94	100

Les prescriptions ont été faites dans la très grande majorité par les médecins généralistes, soit 43,6% (N=94).

• **Qualité en rapport avec les médicaments**

**-Tableau XI** : Répartition des ordonnances selon les anti- inflammatoires prescrits.

Nom des médicaments (en DCI)*	Type	Fréquence	Pourcentage
Solumédrol® 40mg (hémisuccinate de méthylprednisolone)	AIS	59	<b>27,3</b>
Diclofénac 50mg	AINS	30	13,9
Aspégic® 100mg (acétylsalicylate de DL-lysine)	AINS	28	13
Ibuprofène 400mg	AINS	26	12
Aspirine® 500mg (acide acétylsalicylique)	AINS	20	9,3
Profénid® 100mg Cp (kétoprofène)	AINS	12	5,6
Dexaméthasone 4mg	AIS	11	5,1
Célestène® 2mg (bétaméthasone)	AIS	6	2,8
Brufen® 400mg (ibuprofène)	AINS	3	1,4
Ibumol® (ibuprofène+paracétamol)	Association	3	1,4
Olfen® 100mg (diclofénac)	AINS	3	1,4
Bi-profénid® 150mg (kétoprofène)	AINS	2	1
Célestène® 4mg (bétaméthasone)	AINS	2	1
Apifen® 400mg (ibuprofène)	AINS	1	0,5
Aspégic® 1g (acétylsalicylate de DL-lysine)	AINS	1	0,5
Brufen® 100mg/5ml (ibuprofène)	AINS	1	0,5
Célestène® 0,05% (bétaméthasone)	AIS	1	0,5
Diclomax ®75mg (diclofénac)	AINS	1	0,5
Diclopar ® (diclofénac + paracétamol)	Association	1	0,5
Hydrocortisone 100mg	AIS	1	0,5
Painex® (ibuprofène+paracétamol)	Association	1	0,5
Profénid® 50mg (kétoprofène)	AINS	1	0,5
Profénid® 100mg inj (kétoprofène)	AINS	1	0,5
Feldène® 20mg (piroxicam)	AINS	1	0,5
<b>Total</b>		<b>216</b>	<b>100</b>

(Les noms entre parenthèse représentent la DCI).

Nous avons constaté la prescription de deux types d'anti-inflammatoires : AIS (21,7%) et AINS (75,9%). Il faudrait aussi noter la prescription de deux associations d'AINS et d'antalgiques : ibuprofène+paracétamol et diclofénac+paracétamol. La molécule anti-inflammatoire la plus prescrite a été le solumédrol® 40mg (hemisuccinate méthylprednisolone).

**-Tableau XII** : Association des anti-inflammatoires prescrits.

Anti-inflammatoires -1	Anti-inflammatoires -2	Fréquence
<b>Dexamethasone 4mg</b>	<b>Profénid 100mg</b>	<b>2</b>
Celestène® 4mg	Dexamethasone 4mg	1
Solumédrol® 40mg	Feldène® 20mg	1
Ibumol®	Profénid® 100mg	1
Total		5

Nous avons constaté quatre(4) associations différentes d'anti-inflammatoires. L'association Dexamethasone+Profenid® était plus représentée.

**Tableau XIII:** Répartition des molécules selon leur forme galénique.

Formes galéniques	Nom des molécules	Fréquence	Pourcentage	
Comprimés	Apifèn® 400mg Aspirine® 500mg Biprofénid® 150mg Brufen® 400mg Celestène® 2mg Diclofénac 50mg Diclomax ®75mg Diclopar® Ibumol® Ibuprofène 400mg Painex® Profénid® 100mg	107	<b>49,5</b>	
	Gouttes	Celestène® 0,05%	1 0,5	
	Injectables	Aspégic ®1g Celestène® 4mg Dexaméthasone 4mg Hydrocortisone 100mg Profénid® 100mg Solumédrol® 40mg	75	34,7
		Pommades	Olfèn® 100mg	3 1,4
		Sachets	Aspégic® 100mg	28 13
		Sirops	Brufen ®100mg/5ml	1 0,5
		Suppositoires	Feldène® 20mg	1 0,5
	Total		216	100

La forme comprimée était la plus prescrite, soit 49,5% des prescriptions (N=216).

**-Tableau XIV** : Répartition des ordonnances selon le type des médicaments prescrits.

Type des médicaments	Fréquence	Pourcentage
Spécialités	128	59,3
DCI	88	<b>40,7</b>
Total	216	100

La prescription des médicaments en DCI était de 40,7% des cas.

**-Tableau XV :** Répartition des ordonnances selon la durée de la prise de médicament en jour

Durée de la prise en jour	Fréquence	Pourcentage
1	11	8,1
2	7	5,1
3	7	5,1
4	5	3,7
5	9	6,7
7	27	20
8	1	0,7
10	23	17
14	1	0,7
15	4	3,0
20	27	20
40	7	5,1
60	1	0,7
80	3	2,2
120	2	1,5
Total	135	100

La durée moyenne de la prise des anti-inflammatoires était  $14 \pm 19,57$  jours, la minimale était 1 jour et la maximale était 120 jours (N=135).

**Tableau XVI** : Répartition des ordonnances selon l'indication de la condition d'utilisation des médicaments.

Condition d'utilisation indiquée	Fréquence	Pourcentage
oui	44	21,2
Non	164	<b>78,8</b>
Total	208	100

La condition d'utilisation n'était pas indiquée sur 78,8% des prescriptions (N=208).

**Tableau XVII** : Répartition des ordonnances selon la condition d'utilisation.

Condition d'utilisation	Fréquence	Pourcentage
Après repas	19	43,2
Au cours des repas	25	<b>56,8</b>
Total	44	100

La prise au cours des repas était la plus indiquée soit 56,8% des prescriptions (N=44).

**-Tableau XVIII** : Répartition des molécules selon les conditions d'utilisation indiquées

Nom des molécules	Après repas	Au cours des repas
Apifen® 400mg	+	-
Aspégic® 100mg	+	+
Aspirine® 500mg	+	+
Biprofénid® 150mg	+	-
Brufen® 400mg	-	+
Célestène® 2mg	-	+
Diclofénac 50mg	+	-
Diclomax ®75mg	+	-
Diclopar®	+	-
Ibumol®	-	+
Ibuprofène 400mg	+	-
Olfèn® 100mg	-	+
Painex®	+	-
Solumédrol® 40mg	+	-

+ = oui

- = Non

Au cours de notre étude nous avons constaté que :

L'aspirine® 500mg était indiqué à la fois au cours des repas et après repas.

Le diclofénac 50mg était indiqué uniquement après repas.

Le Célestène® 2mg était indiqué uniquement au cours des repas.

### **3- QUALITE DE LA DISPENSATION :**

**-Tableau XIX:** Répartition des ordonnances selon la qualification des dispensateurs.

Qualification des dispensateurs	Fréquence	Pourcentage
Techniciens(nes) de santé	77	<b>37,0</b>
Internes	59	28,6
Infirmier(es)	32	15,4
Autres*	38	18,3
Total	206	100

Autres=les stagiaires (n=20), et les garçons de salle (n=18).

La dispensation était majoritairement faite par les techniciens(nes) de santé soit 37% ; toutefois les internes ont dispensé dans 28,6% des cas.

**-Tableau XX :** Proportion de conseils donnés au cours de la dispensation.

Proportions de conseils donnés	Fréquence	Pourcentage
Oui	27	<b>13</b>
Non	181	87
Total	208	100

Les conseils ont été donnés au cours de la dispensation dans seulement 13% des cas (27/208).

**-Tableau XXI** Répartition des ordonnances selon le pourcentage de substitution des médicaments

Médicaments substitués	Fréquence	Pourcentage
Oui	6	<b>2,9</b>
Non	202	97,1
Total	208	100

Le taux de substitution a été seulement de 2,9% des cas (N=208).

**4- DISPONIBILITE A LA PHARMACIE**

**-Tableau XXII** : Pourcentage d'ordonnances totalement servies.

L'ordonnance totalement servie	Fréquence	Pourcentage
Oui	58	<b>27,9</b>
Non	150	72,1
Total	208	100

Les ordonnances totalement servies ont représenté 27,9% des prescriptions.

**-Tableau XXIII:** Raisons pour lesquelles les ordonnances n'ont pas été totalement servies.

Raisons des ordonnances non servies.	Fréquence	Pourcentage
Médicaments non vendus à la pharmacie	129	<b>89</b>
Rupture de stock	10	6,9
Manque de moyen financier	2	1,4
Médicaments déjà disponibles au niveau du patient	4	2,8
Total	145	100

Les médicaments non vendus à la pharmacie représentaient 89% des cas (N=145)

## **5-COUT DES ORDONNANCES :**

### **5-1- coût total de l'ordonnance**

Le coût total minimal de l'ordonnance était de 100Fcfa, et maximal était de 28080Fcfa, le mode était de 400Fcfa.

### **5-2- coût des anti-inflammatoires**

Le coût minimal de l'anti-inflammatoire était de 100Fcfa, et maximal était 10200Fcfa, le mode était de 400Fcfa.

## **IV -COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

### **1- FORCES ET FAIBLESSES DE L'ETUDE**

La force de notre étude résidait dans son caractère descriptif sur plusieurs mois ainsi que sur sa réalisation dans un milieu hospitalier universitaire doté de spécialistes. Cette étude concernait tous les médicaments anti-inflammatoires en termes de qualité de la prescription et de la dispensation. La faiblesse de l'étude était que certains aspects de la prescription n'ont pas été pris en compte notamment les interactions médicamenteuses, et l'indication de la prescription. L'idéal aurait été de s'assurer que les prescriptions aient été faites sur la base du diagnostic clinique.

### **2-FREQUENCE DE PRESCRIPTION DES ANTI-INFLAMMATOIRES**

Le pourcentage de prescription des AI était de 35%. Ce pourcentage est inférieur à celui de Diakitè [6], qui avait obtenu 66,3% de prescription d'anti-inflammatoires. Cette différence pourrait s'expliquer par la taille de notre échantillon plus faible et le lieu d'étude. En effet l'étude de Diakitè s'est faite dans un service de traumatologie.

### **3- QUALITE DE LA PRESCRIPTION**

Au cours de notre étude le nom et le sexe du patient étaient indiqués dans 100% des prescriptions. Cela dénote d'une amélioration de la qualité de prescription en rapport avec l'identité du patient. L'identité du patient est un paramètre important de la qualité d'une prescription.

L'âge du patient était indiqué seulement sur 7,7% des prescriptions. Ce résultat est comparable à celui de Diarra [23], qui avait trouvé que l'âge figurait sur 6,3% des ordonnances. Ceci démontre que les prescripteurs devraient fournir davantage d'efforts pour mentionner ce paramètre tant indispensable sur les prescriptions.

Quant au poids, il figurait sur 9,1% de nos ordonnances. Ce qui est différent du résultat de Mohamed [24], en 2007 qui avait noté qu'aucune ordonnance ne comportait le poids du patient. Cette différence par rapport à la nôtre

serait liée à la période d'étude. Nous notons ainsi une légère amélioration de la qualité de la prescription par rapport à 2007 en ce qui concerne l'indication du poids du patient sur l'ordonnance. Ce paramètre est essentiel pour le pharmacien dispensateur car il lui permet d'adapter la posologie du médicament.

Nous avons constaté que le nombre moyen de médicaments par ordonnance était de 2,92 tandis que ce nombre était de 2,4 lors d'une étude réalisée au Burkina Faso [25]. L'OMS limite la prescription à deux (2) médicaments par ordonnance [26]. En effet on devrait sensibiliser les prescripteurs par rapport à l'intérêt de cet indicateur.

Le sigle de l'hôpital était porté sur 89,4% des ordonnances reçues. Selon Mohamed [24], il trouva lui aussi que la quasi-totalité des prescriptions était faite sur les ordonnanciers de l'hôpital avec 96% des cas. Ceci indique une utilisation des ordonnanciers par les prescripteurs.

La prescription des anti-inflammatoires au service des urgences représentait 12,7%. Ce pourcentage est supérieur à celui de la rhumatologie (6,9%) où la prescription des anti-inflammatoires est supposée être plus élevée. La prescription des AI dans ce service serait au dessous de ce qu'on pourrait penser car une étude de Sighoko Ndzilai [27], centrée sur ce service avait montré que la prescription de cette classe médicamenteuse représentait 31,1%.

En général, nous avons constaté que les ordonnances dispensées à la pharmacie hospitalière proviennent majoritairement du service des urgences que du service de la rhumatologie. Il faut noter que le service des urgences joue au sein de l'hôpital le rôle de service de consultation externe. Le faible taux de dispensation des AI prescrits par le service de rhumatologie pourrait aussi s'expliquer par la non disponibilité des AI en spécialité à la pharmacie hospitalière.

Les personnes habilitées à prescrire (le médecin, le chirurgien dentiste, le vétérinaire, la sage femme) ont pour rôle entre autre d'observer les bonnes pratiques de prescription afin de faciliter la dispensation et/ou faciliter les

conseils à l'égard du malade. La majorité de nos ordonnances ne comportait pas le nom du prescripteur soit 52,9% des cas. Le niveau des prescripteurs n'était pas indiqué sur 54,8% des prescriptions. Nous attribuerons ce fait à la non observance des règles de prescriptions et de la délivrance des ordonnances. Notre étude nous a permis de remarquer que 43,6% des prescriptions ont été faites par les médecins généralistes. Ce résultat est similaire à celui de Samaké [12], qui avait trouvé 43,7% des cas.

L'anti-inflammatoire le plus prescrit était le solumédrol®40mg (hémisuccinate de méthylprednisolone) soit 27,3%. Ce résultat est nettement supérieur à celui de Zerbo [28], qui a trouvé 0,01% de prescription de cette molécule. Cette situation pourrait être attribuée à la taille de notre échantillon plus grande et au lieu d'étude. Outre ce médicament serait présent dans tous les kits opératoires en ce sens qu'il pourrait prévenir les réactions allergiques, réduire l'œdème et les douleurs post-opératoires, et aussi très demandé en urgence-réanimation et en pneumologie pour certains cas de détresses respiratoires.

Nous avons noté quatre(4) associations différentes d'anti-inflammatoires ; qui est une incorrection à la qualité de la prescription. Cela pourrait augmenter les risques d'effets secondaires notamment l'ulcère gastrique.

Les comprimés étaient les plus utilisés avec 49,5% des prescriptions. Quant à Diakité [6], il a trouvé 76,8%. Nous remarquons que la voie orale est restée la plus utilisée. Ce taux élevé de la prescription des anti-inflammatoires par la voie orale serait dû à l'administration et à la conservation facile de ces médicaments.

Les spécialités bien que coûteuses étaient les plus utilisées dans 56,5% des cas. Selon Zerbo [28], il a noté 72,8% de cette forme pharmaceutique. La fréquence élevée de la prescription des spécialités s'expliquerait par la disponibilité sur le marché de nouvelles molécules mieux tolérées et leur meilleure présentation.

Dans notre étude le diclofénac était la forme DCI la plus prescrite avec 14% des prescriptions. Selon l'étude de Diakité [6], qui a prouvé également aussi que le diclofénac était la forme DCI la plus demandée dans 36,7% des cas. Ce taux élevé de prescription de diclofénac pourrait s'expliquer par sa large disponibilité, son faible coût et par ses propriétés pharmaco-thérapeutiques assez prononcées (anti-inflammatoire, antalgique et anti-pyrétique). La prise au cours des repas était indiquée dans 65,8% des cas. Cela se comprend aisément sachant que la présence d'aliments dans l'estomac pourrait aider à minimiser la survenue d'effets secondaires d'ordre gastro-intestinaux liés à la prise d'anti-inflammatoires.

La durée moyenne de la prise des AI était de 14 jours. Cela pourrait s'expliquer l'utilisation de l'aspirine 500mg à faible dose dans la prévention de certaines maladies notamment l'infarctus du myocarde, et l'angor instable.

### **3-QUALITE DE LA DISPENSATION**

La dispensation était majoritairement faite par les techniciens (nes) de santé avec 37% des prescriptions ; toutefois les internes ont dispensé dans 28,6% des cas. Seulement 13% des ordonnances étaient livrées avec conseils des dispensateurs. Cela pourrait s'expliquer par le volume de travail, dû à un nombre croissant de patients et d'accompagnants se présentant à la fenêtre de la dispensation, et la plupart aussi des prescriptions concernaient les malades hospitalisés.

Le taux de substitution était de 2,9%. Il faudra rappeler que des mesures réglementaires ont été prises pour accorder le droit de substitution aux pharmaciens. Notre résultat est inférieur à celui de Konaté [29], qui avait observé un taux de substitution de 6% des ordonnances. Ce faible taux pourrait s'expliquer par l'absence de pharmaciens à la surface de vente et aussi par la non vente de certains produits à la pharmacie hospitalière.

#### **4- DISPONIBILITE A LA PHARMACIE**

Au cours de notre étude 27,9% des ordonnances ont été servies totalement. Ce résultat était différent de celui de Diarra [23] qui trouvait que 65,5% des prescriptions reçues étaient disponibles à la pharmacie du CHU du Point G. Ceci serait dû à certaines ruptures du stock, par le manque de moyen financier et aussi par des médicaments déjà disponibles au niveau du patient.

#### **5- COUT DES ORDONNANCES**

Le coût moyen des ordonnances prescrites était de 5595fcfa ; celui des anti-inflammatoires était de 1990 fcfa. Konaté [29] en 1998, avait trouvé que le coût moyen des ordonnances était de 2000 fcfa. Quant à Diarra [23], il trouvait ce coût compris entre 1000f et 5000fcfa. Cette différence de coût des ordonnances pourrait s'expliquer par la fréquence élevée des prescriptions en spécialité, le nombre de médicaments par ordonnance. C'était l'objet visé par l'initiative de Bamako qui avait pour slogan des médicaments moins chers et efficaces.

## **V- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

### **1-CONCLUSION**

Notre étude dont le but était d'étudier la qualité de la prescription et de la dispensation des médicaments anti- inflammatoires au C.H.U du Point G, nous a conduit à des résultats nous permettant de conclure que :

- La fréquence de prescription des anti-inflammatoires était de 35%.
  - Le nom et sexe du patient étaient tous indiqués sur les prescriptions.
  - Les paramètres comme l'âge et le poids étaient absents sur la majorité des ordonnances ce qui montre une qualité moindre des ordonnances prescrites.
  - Le nombre moyen de médicaments par ordonnance était de 2,92 ce qui n'obéit pas à la norme de l'OMS.
  - La quasi-totalité des ordonnances comportait la date de la prescription, le tampon du service et le sigle de l'hôpital.
  - Les anti-inflammatoires étaient majoritairement prescrits aux services des urgences.
  - Les AINS étaient largement utilisés avec 75,9% ; les AIS ne représentaient que 21,7% des prescriptions.
  - Le solumédrol® était l'AI le plus utilisé.
  - Les comprimés étaient les plus demandés que les autres formes pharmaceutiques.
  - La majorité des prescriptions était faite en spécialités.
  - La majorité des médicaments prescrits étaient disponibles à la pharmacie hospitalière, toutefois 27,9% des médicaments n'étaient disponibles pour diverses raisons.
  - Le coût moyen des médicaments par ordonnance était de 1990fcfa.
- L'usage abusif des anti-inflammatoires, les nombreux effets secondaires qu'entraînent les anti-inflammatoires, les interactions médicamenteuses potentielles, font que leur utilisation pose un problème de santé publique.
- La dispensation est majoritairement faite par technicien(es) de santé.

## **2-RECOMMANDATIONS**

Au terme de cette étude certaines recommandations ont été faites :

### **Aux patients**

- Eviter l'automédication
- Se faire consulter par un médecin pour obtenir une ordonnance.
- Demander conseils auprès des professionnels de la santé.

### **Aux prescripteurs**

- De respecter les principes d'une bonne prescription qui est sensée comporter les paramètres suivants : identification du prescripteur (nom, adresse), identification du malade (nom, prénom, âge, et poids), identification du médicament (dénomination, forme, posologie et mode d'emploi), et la date de la prescription.
- De donner plus d'informations et sensibiliser les malades au moment de leur remettre l'ordonnance,
- prescrire d'avantage en DCI et communiquer avec les patients pour leurs adhésions.

### **Aux pharmaciens**

- Privilégier les médicaments essentiels en DCI.
- D'augmenter la disponibilité des médicaments anti-inflammatoires à la pharmacie hospitalière.
- De participer activement à la dispensation des médicaments à la surface de vente.

### **Aux autorités administratives et politiques**

- Initier des enquêtes périodiques dans l'intérêt de la santé publique sur la qualité de la prescription et de la dispensation des anti-inflammatoires en République du Mali.

- De promouvoir la tenue des séminaires visant les agents de santé dans le cadre de la formation continue.
- D'œuvrer plus efficacement pour le respect de la législation médicale.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- 1 - Morin Y., Benrabah R., Bellinger L., Bourrillou A., Breau L., Cabanis e. A., et al.** LAROUSSE MEDICAL. ISBN 2-03-560265-3. PARIS LAROUSSE 2005. 1219p.
- 2-Cohen Y.** Abrégés de pharmacologie. Paris : Masson, 1986 : 440 p.
- 3-Koné M.** Etude des complications des ulcères gastro-duodénaux au Mali. Thèse de Médecine, FMPOS, université de Bamako, 1993, n° 53, 90 p.
- 4- Clerc D., Brisson M.** Anti-inflammatoires non stéroïdiens, pharmacologie, effets secondaires. CANDO : 32 Vb1/internat. 22.2.10
- 5- Giroud J.P., Mathé G et Meyniel G.** Pharmacologie clinique base de la thérapeutique. Paris : Expansion scientifique Français, 1979, 1220p.
- 6-Diakité W.** Prescription des anti-inflammatoires dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique de l'hôpital Gabriel Touré. Thèse pharmacie, Bamako, 2005, n° 46, 74p
- 7- Mathe G., Meyniel G.** Pharmacologie clinique, base de la thérapeutique. Paris : Expansion, 1988 – 2353p.
- 8- Haïdara A.** Analyse de la prescription d'antibiotique dans les centres de santé communautaire (CSCOM) du District de Bamako : cas d'ASACOBABA, ASACOLAI et II, ASACOBONIABA, ASACOBABA, thèse pharmacie, Bamako 2003, n° 32, 56 p.
- 9-Yattassaye A.** Analyse de la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans les centres de santé de référence du District de Bamako : cas des Commune I, IV et V, thèse de pharmacie, Bamako 2004, n°40 ,76p.
- 10-Koné D.** Traitement médical des Arthroses -Thèse pharmacie, Bamako 2001, N° 15,89p.
- 11-Doumbia A.** Physionomie de la prescription médicamenteuse dans le service de Traumatologie de l'Hôpital Gabriel Touré – Thèse Pharmacie, Bamako 1999,78p.
- 12-Samaké L.** Prescription des anti-inflammatoires au niveau d'un centre de Santé Communautaire, cas de l'ASACOMA - Thèse pharmacie, Bamako, 2002.

**13-Netter P., Faure G. Tamisier JN ; Bonn Warth B :** Médicaments en rhumatologie, Paris, 1985, 1 Vol. 168p.

**14-Obrian W.M., Bagdy G.** Rare adverse reaction To non

Steroïdal anti-inflammatory drugs. Jrheumatol, First part 1985, 12, 13, 20, second part 1985, 12, 347 – 353, third part 1985, 12, 3, 562 – 567, Fourth part 1985, 12, 785, 790

**15-Steen R.S., Bigby M.** An Expanded Profile Of cutaneous reaction to non steroidal anti-inflammatory drugs. J.A.M.A, 1984, 252, 1433 – 1437.

**16. Pillar T. Capell HA.** Interaction between oral anti-coagulant drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: A review. Scott Med, 1983: 23: 42-7.

**17-Stern RS.** Phototoxine reaction to proxicam and other non stéroïdal anti-inflammatory agen, N. Engel. J.Med, 1983, 309, 186 – 187.

**18-Touitou Y.** Pharmacologie de l'infirmière. 7 éd. Paris: Masson, 1993.

**19-Tonkin Al.** Wing LMH. Interaction of non steroidal anti-inflammatory drugs. Bailliere's clin Rheumatol 1988 : 2 : 455 – 83.

**20-Hilleman. De. Mohinddin SM. Lucas BD.** Non steroidal anti-inflammatory Drug used in patients receiving Warfarin: Emphasis on nobumetone. An; Med 1993: 95 (Suppl. 2 A): 30S4

**21-Houston MC.** Non steroidal anti-inflammatory drugs and anti hypertenseve AJ. Med 1991 SO (Suppl SA) : 42 S - 7S.

**22- schoderet M.** Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques – 1989 Edition Slatkine Genève.

**23- Diarra K.** Prescription, dispensation et disponibilité des Antibiotiques au CHU du Point G –Thèse pharmacie, Bamako, 2007 n°14.

**24- Mohamed D.** Etude de la prescription de la disponibilité et de la dispensation des médicaments cardio-vasculaires à la pharmacie hospitalière du chu du point G –Thèse pharmacie, Bamako, 2007, 77p.

**25-Ridde v, Nitiéma A.P. ; Dadjoari M.** Améliorer l'accessibilité des médicaments essentiels génériques aux populations d'une région sanitaire du Burkina Faso. Cahiers d'études et de recherches francophones/santé.

2005; **15(3)**: 175-82.

**26- World health organization (WHO).** Indicators for monitoring national drug policies. Geneva: 1994.

**27-Sighoko Ndzilai.** Prescription des AINS dans le service de rhumatologie de l'hôpital national du point G –Thèse pharmacie, Bamako, 2008, 143p.

**28- Zerbo F.** Evaluation de la prescription des AI au niveau du sport d'élite à Bamako : Exemple du football-Thèse pharmacie, Bamako, 2008, 80p.

**29- Konaté A.** Etude de la prescription et de la distribution des antibiotiques à l'hôpital Gabriel Touré. Thèse pharmacie, Bamako, 1998, 113p.

## Fiche d'enquête N°

### 1. Identification du Patient

Nom du patient : Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

1.1 Age Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

Si oui à préciser.....

1.2 Sexe M /\_\_\_/ F /\_\_\_/

1.3 Poids Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

Si oui à préciser.....Kg

### 2. Prescripteur

2.1 Nom du prescripteur Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

2.2 date de prescription Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

2.3 Niveau du Prescripteur Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

Si oui :

- Médecin généraliste
- CES (ou en CES)
- Internes/ Faisant fonction d'interne
- Infirmier (es) ou Technicien (es) de Santé

Service du prescripteur.....

Tampon du service ou du prescripteur Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

Sigle de l'Hôpital Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

Prescription lisible Oui/\_\_\_/ Non /\_\_\_/

Coût total de l'ordonnance.....F CFA

Coût du ou des A I.....F CFA

**3-Les molécules prescrites**

Molécules	Forme galénique		Dosage		Posologie		Durée de traitement	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non

4. Condition d'utilisation des AI Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

Si oui à préciser.....

**5. Dispensation**

5.1 Formes galéniques échangées Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

Si oui à préciser les formes.....

5.2 Les dispensateurs donnent-ils des conseils Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

Si oui préciser.....

Niveau des dispensateurs :

- Internes
- Pharmaciens
- Technicien (es) de Santé
- Infirmier (es)
- Autres à préciser

5.4 Les médicaments ont-ils été substitués    Oui /\_\_\_/                    Non/\_\_\_/

Si oui lesquels ?.....

5.5 Est-ce que l'ordonnance a été servie totalement    Oui /\_\_\_/                    Non  
/\_\_\_/

Si non les raisons :

- Médicaments non vendus à la Pharmacie
- Rupture de stock du produit
- Manque de moyen
- Médicaments à acheter sont déjà disponibles au niveau du patient.

Article II.

Article III.

Article IV.

Article V.

## **FICHE SIGNALÉTIQUE**

**NOM** : DIAMOUTENE

**PRENOM** : Boubacar

### **TITRE DE LA THESE**

Etude de la qualité de la prescription et de la dispensation des anti-inflammatoires à la pharmacie hospitalière du CHU du point G

**ANNEE UNIVERSITAIRE** : 2009-2010

**VILLE DE SOUTENANCE** : Bamako

**PAYS D'ORIGINE** : Mali

**LIEU DE DEPOT** : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie d'Odonto-Stomatologie.

**SECTEURS D'INTERET** : Pharmacie hospitalière.

### Article VI. **RESUME DE LA THESE**

La prescription des médicaments anti-inflammatoires occupe une place non négligeable en milieu hospitalier. Nous avons effectué une étude prospective descriptive allant de novembre 2008 à janvier 2009 à la pharmacie hospitalière du CHU du point G, au cours de laquelle 208 ordonnances furent colligées.

L'objectif principal était d'étudier la qualité de la prescription et de la dispensation des anti-inflammatoires.

La fréquence de prescription des anti-inflammatoires était de 35%. Les médecins étaient les plus grands prescripteurs avec 43,6% des prescriptions. Le solumédrol était l'AI le plus utilisé soit 27,3%. Les AINS étaient plus prescrits.

Le coût moyen des médicaments par ordonnance était de 1990fcfa.

**MOTS CLES** : Qualité, prescription, dispensation, anti-inflammatoires, Bamako.

**Article VII.**

**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**