

# REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL

## MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



### UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année : 2013 R 2014

N°1636/14

## THESE

Présentée en vue de l'obtention du

## DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

**KOFFI ABO KAUSTA**

Interne des hôpitaux

### **MODELE D'AMELIORATION DU COUPLE DISPONIBILITE-ACCESSIBILITE DES MEDICAMENTS DANS LA PRISE EN CHARGE DES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX EN REANIMATION AU CHU DE YOPOUGON**

*Soutenue publiquement le 24 Février 2014*

#### **COMPOSITION DU JURY:**

**Président de Jury** : Madame AKE Michèle, Professeur titulaire

**Directeur de thèse** : Monsieur YAPI Ange Désiré, Maître de conférences agrégé

**Assesseurs** : Monsieur INWOLEY Kokou André, Maître de conférences agrégé

Monsieur SORO Lacina, Maître de conférences agrégé

**PERSONNEL ADMINISTRATIF ET  
ENSEIGNANT DE L'UFR DES  
SCIENCES PHARMACEUTIQUES  
ET BIOLOGIQUES**

## **I. HONORARIAT**

|                                |                              |
|--------------------------------|------------------------------|
| Directeurs/Doyens Honoraires : | Professeur RAMBAUD André     |
|                                | Professeur FOURASTE Isabelle |
|                                | Professeur BAMBA Moriféré    |
|                                | Professeur YAPO Abbé y       |
|                                | Professeur MALAN Kla Anglade |
|                                | Professeur KONE Moussa y     |

## **II. ADMINISTRATION**

|                                       |                                   |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Directeur                             | Professeur ATINDEHOU Eugène       |
| Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie | Professeur Ag INWOLEY Kokou André |
| Sous-Directeur Chargé de la Recherche | Professeur Ag OGA Agbaya Serge    |
| Secrétaire Principal                  | Monsieur BLAY Koffi               |
| Secrétaire Principal Adjoint          | Madame AKE Kouadio Api Eugénie    |
| Documentaliste                        | Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert |
| Intendant                             | Monsieur GAHE Alphonse            |
| Responsable de la Scolarité           | Madame DJEDJE Yolande             |

## **III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT**

### **1. PROFESSEURS TITULAIRES**

|                              |                                   |
|------------------------------|-----------------------------------|
| Mme AKE Michèle              | Chimie Analytique                 |
| M ATINDEHOU Eugène           | Chimie Analytique, Bromatologie   |
| Mme ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L. | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| KONE BAMBA Diéneba           | Pharmacognosie                    |

|    |                     |  |
|----|---------------------|--|
| MM | KOUADIO Kouakou Luc | Hydrologie, Santé Publique             |
|    | MALAN Kla Anglade   | Chimie Analytique, contrôle de qualité |
|    | MENAN Eby Ignace    | Parasitologie - Mycologie              |
|    | MONNET Dagui        | Biochimie et Biologie Moléculaire      |
|    | YOLOU Séri Fernand  | Chimie Générale                        |

## 2.MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

|     |                             |  |
|-----|-----------------------------|--|
| MM  | ABROGOUA Danho Pascal       | Pharmacologie                          |
|     | AHIBOH Hugues               | Biochimie et Biologie moléculaire      |
|     | DANO Djédjé Sébastien       | Toxicologie.                           |
| Mme | AKE EDJEME N'guessan Angèle | Biochimie et Biologie moléculaire      |
| MM  | INWOLEY Kokou André         | Immunologie                            |
|     | KABLAN Brou Jérôme          | Pharmacologie                          |
|     | KOFFI Angely Armand         | Pharmacie Galénique                    |
| Mme | KOUAKOU SIRANSY N.          | Pharmacologie                          |
| MM  | KOUASSI Dinard              | Hématologie                            |
|     | LOUKOU Yao Guillaume        | Bactériologie-Virologie                |
|     | OGA Agbaya Stéphane         | Santé publique et Economie de la santé |
|     | OUATTARA Mahama             | Chimie thérapeutique                   |
| Mme | SAWADOGO Duni               | Hématologie                            |
| MM  | YAPI Ange Désiré            | Chimie organique, chimie thérapeutique |
|     | YAVO William                | Parasitologie - Mycologie              |
|     | ZINZENDORF Nanga Yessé      | Bactériologie-Virologie                |

### 3.MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M DIAFOUKA François Biochimie et Biologie de la Reproduction

### 4.MAITRES ASSISTANTS

MM AMARI Antoine Serge G. Législation  
AMIN N'Cho Christophe Chimie analytique  
Mme BARRO KIKI Pulchérie Parasitologie - Mycologie  
MM BONY François Nicaise Chimie Analytique  
CLAON Jean Stéphane Santé Publique  
DEMBELE Bamory Immunologie  
DJOHAN Vincent Parasitologie -Mycologie  
EZOULIN Miezan Jean Marc Toxicologie  
GBASSI K. Gildas Chimie Minérale  
Mme KOUASSI AGBESSI Thérèse Bactériologie-Virologie  
MM MANDA Pierre Toxicologie  
OUASSA Timothée Bactériologie-Virologie  
Mme SACKOU KOUAKOU Julie Santé Publique  
SANGARE Mahawa Biologie Générale  
SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie  
M YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie moléculaire

### 5.ASSISTANTS

MM ADJOUNGOUA Attoli Léopold Pharmacognosie  
ADJAMBRI Adia Eusebé Hématologie

|      |                                 |                                   |
|------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Mme  | AFFI-ABOLI Mihessé Roseline     | Immunologie                       |
| Mme  | AKARANY-GRA Armelle Adjoua S.   | Pharmacie Galénique               |
| MM   | AMICHIA Attoumou Magloire       | Pharmacologie                     |
|      | ANGORA Kpongbo Etienne          | Parasitologie                     |
| Mme  | AYE YAYO Mireille               | Hématologie                       |
| MM   | BROU Amani Germain              | Chimie Analytique                 |
|      | CABLAN Mian N'Dédey Asher       | Bactériologie-Virologie           |
|      | DALLY Laba                      | Galénique                         |
| Mlle | DIAKITE Aïssata                 | Toxicologie                       |
| M    | DJADJI Ayoman Thierry Lenoir    | Pharmacologie                     |
| Mlle | DOTIA Tiepordan Agathe          | Bactériologie-Virologie           |
| M    | EFFO Kouakou Etienne            | Pharmacologie                     |
| Mlle | FOFIE N'Guessan Bra Yvette      | Pharmacognosie                    |
| Mmes | HOUNSA Annita Emeline Epse Alla | Sante Publique                    |
|      | IRIE N'GUESSAN Amenan           | Pharmacologie                     |
| MM   | KABRAN Tano Kouadio Mathieu     | Immunologie                       |
|      | KAMENAN Boua Alexis Thierry     | Pharmacologie                     |
|      | KACOU Alain                     | Chimie Thérapeutique              |
|      | KASSI Kondo Fulgence            | Parasitologie-Mycologie           |
| Mlle | KONATE Abibatou                 | Parasitologie-Mycologie           |
| M    | KONAN Konan Jean Louis          | Biochimie et Biologie moléculaire |
| Mme  | KONE Fatoumata                  | Biochimie et Biologie moléculaire |
| MM   | KOUAKOU Sylvain Landry          | Pharmacologie                     |
|      | KOUAME Denis Rodrigue           | Immunologie                       |
|      | KPAIBE Sawa Andre Philippe      | Chimie Analytique                 |
|      | LATHRO Joseph Serge             | Bactériologie-Virologie           |

|      |                                 |                           |
|------|---------------------------------|---------------------------|
| Mme  | LEKADOU KORE Sylvie             | Santé Publique            |
| M    | N'GUESSAN Alain                 | Galénique                 |
| Mmes | N'GUESSAN-BLAO Amoin Rebecca J. | Hématologie               |
|      | OUAYOGODE-AKOUBET Aminata       | Pharmacognosie            |
|      | POLNEAU VALLEE Sandrine         | Mathématiques biophysique |
| MM   | TRE Eric Serge                  | Chimie Analytique         |
| Mmes | VANGA ABO Henriette             | Parasitologie-Mycologie   |
|      | YAO ATTIA Akissi Régine         | Santé publique            |
| M.   | YAPO Assi Vincent De Paul       | Biologie Générale         |

## 6.IN MEMORIUM

|                         |                              |
|-------------------------|------------------------------|
| Feu KONE Moussa         | Professeur Titulaire         |
| Feu YAPO Abbé Etienne   | Professeur Titulaire         |
| Feu COMOIE Léopold      | Maître de Conférences Agrégé |
| Feu GUEU Kaman          | Maître Assistant             |
| Feu ALLADOUM Nambelbaye | Assistant                    |
| Feu COULIBALY Sabali    | Assistant                    |
| Feu TRAORE Moussa       | Assistant                    |
| Feu YAPO Achou Pascal   | Assistant                    |

## **IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES**

### **1. PROFESSEURS**

|    |                      |                 |
|----|----------------------|-----------------|
| MM | ASSAMOI Assamoi Paul | Biophysique     |
|    | DIAINE Charles       | Biophysique     |
|    | OYETOLA Samuel       | Chimie Minérale |
|    | ZOUZOU Michel        | Cryptogamie     |

### **2. MAITRES DE CONFERENCES**

|     |                         |                          |
|-----|-------------------------|--------------------------|
| Mme | TURQUIN née DIAN Louise | Biologie Végétale        |
| M   | YAO N'Dri               | Pathologie Médicale      |
|     | KOUAKOU Tanoh Hilaire   | Botanique et Cryptogamie |

### **3. NON UNIVERSITAIRES**

|     |                          |                        |
|-----|--------------------------|------------------------|
| MM. | AHOUSSE Daniel Ferdinand | Secourisme             |
|     | DEMPAH Anoh Joseph       | Zoologie.              |
|     | N'GOZAN Marc             | Secourisme             |
|     | KONAN Kouacou            | Diététique             |
|     | KONKON N'Dri Gilles      | Botanique, Cryptogamie |
| Mme | PAYNE Marie              | Santé Publique         |



**COMPOSITION DES  
DEPARTEMENTS DE L'UFR DES  
SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET  
BIOLOGIQUES**

## **I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE**

|            |                           |   |
|------------|---------------------------|---|
| Professeur | LOUKOU Yao Guillaume      | Maître de Conférences Agrégé<br>Chef de département |
| Professeur | ZINZENDORF Nanga Yessé    | Maître de Conférences Agrégé                        |
| Docteurs   | KOUASSI AGBESSI Thérèse   | Maître Assistante                                   |
|            | OUASSA Timothée           | Maître Assistant                                    |
|            | CABLAN Mian N'Dédey Asher | Assistant   |
|            | DOTIA Tiepordan Agathe    | Assistante  |
|            | LATHRO Joseph Serge       | Assistant   |

## **II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE**

|             |                              |   |
|-------------|------------------------------|---|
| Professeur  | MONNET Dagui                 | Professeur Titulaire<br>Chef de Département |
| Professeurs | HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L. | Professeur Titulaire                        |
|             | AHIBOH Hugues                | Maître de Conférences Agrégée               |
|             | AKE EDJEME N'Guessan Angèle  | Maître de Conférences Agrégée               |
|             | DIAFOUKA François            | Maître de Conférences                       |
| Docteurs    | YAYO Sagou Eric              | Maître Assistant                            |
|             | KONAN Konan Jean Louis       | Assistant                                   |
|             | KONE Fatoumata               | Assistante                                  |

### **III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE**

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| Professeur  | SAWADOGO Duni  | Maître de Conférences Agrégé<br>Chef du Département  |
| Professeurs | INWOLEY Kokou André<br>KOUASSI Dinard  | Maître de Conférences Agrégé<br>Maître de Conférences Agrégé   |
| Docteurs    | DEMBELE Bamory<br>SANGARE Mahawa<br>AFFI-ABOLI Mihessé Roseline<br>ADJAMBRI Adia Eusebé<br>AYE YAYO Mireille<br>KABRAN Tano K. Mathieu<br>KOUAME Denis Rodrigue<br>N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S.<br>YAPO Assi Vincent De Paul | Maitre-assistant<br>Maitre-assistant<br>Assistante<br>Assistant<br>Assistante<br>Assistant<br>Assistant<br>S.Assistante<br>Assistant |

### **IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| Professeur  | ATINDEHOU Eugène                                       | Professeur Titulaire<br>Chef de Département                          |
| Professeurs | MALAN Kla Anglade<br>AKE Michèle<br>YOLOU Séri Fernand | Professeur Titulaire<br>Professeur Titulaire<br>Professeur Titulaire |
| Docteurs    | AMIN N'cho Christophe                                  | Maître Assistant   |

|                            |                  |
|----------------------------|------------------|
| BONY Nicaise François      | Maître Assistant |
| GBASSI K. Gildas           | Maître Assistant |
| BROU Amani Germain         | Assistant        |
| KPAIBE Sawa Andre Philippe | Assistant        |
| TRE Eric Serge             | Assistant        |

## **V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE**

|            |                  |   |
|------------|------------------|---|
| Professeur | YAPI Ange Désiré | Maître de Conférences Agrégé<br>Chef de Département |
| Professeur | OUATTARA Mahama  | Maître de Conférences Agrégé                        |
| Docteur    | KACOU Alain      | Assistant   |

## **VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE**

|            |                        |   |
|------------|------------------------|---|
| Professeur | MENAN Eby Ignace H.    | Professeur Titulaire<br>Chef de Département |
| Professeur | YAVO William           | Maître de Conférences Agrégé                |
| Docteurs   | BARRO KIKI Pulchérie   | Maître Assistante                           |
|            | DJOHAN Vincent         | Maître Assistant                            |
|            | ANGORA Kpongbo Etienne | Assistant                                   |
|            | KASSI Kondo Fulgence   | Assistant                                   |
|            | KONATE Abibatou        | Assistante                                  |
|            | VANGA ABO Henriette    | Assistante                                  |

**VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE,  
COSMETOLOGIE , GESTION ET LEGISLATION  
PHARMACEUTIQUE**

|            |   |  |
|------------|---|--|
| Professeur | KOFFI Armand A.   | Maître de Conférences Agrégé<br>Chef de Département      |
| Docteurs   | AMARI Antoine Serge G.<br>AKA-ANY Grah Armelle A.S.<br>DALLY Laba Ismaël<br>N'GUESSAN Alain | Maître Assistant<br>Assistante<br>Assistant<br>Assistant |

**VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE,  
CRYPTOGAMIE,**

|            |  |   |
|------------|--|---|
| Professeur | KONE BAMBA Diénéba   | Professeur Titulaire<br>Chef de Département |
| Docteurs   | ADJOUGOUA Attoli Léopold<br>FOFIE N'Guessan Bra Yvette<br>OUAYOGODE-AKOUBET A. | Assistant<br>Assistante<br>Assistante       |

**IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET  
THERAPEUTIQUE, ET PHYSIOLOGIE HUMAINE**

|             |  |   |
|-------------|--|---|
| Professeurs | KABLAN Brou Jérôme<br>ABROGOUA Danho Pascal<br>KOUAKOU SIRANSY N'doua G. | Maître de Conférences Agrégé<br>Chef de Département<br>Maître de Conférences Agrégé<br>Maître de Conférences Agrégé |
| Docteurs    | AMICHIA Attoumou M<br>DJADJI Ayoman Thierry Lenoir                       | Assistant<br>Assistant  |



**DEDICACES**

**Au SEIGNEUR, créateur de l'univers**

*Tu as permis ce travail, qu'il serve à te glorifier.*



**A mon père monsieur ABO Ella Alexis**

*Papa,*

*Je souhaite que ce travail puisse rendre témoignage de la rigueur que tu as mis dans notre éducation. Je t'en suis infiniment reconnaissant.*

**A ma mère feu KOFFI N'dri Elisabeth**

*Maman,*

*Tu as été toujours à mes côtés durant mon parcours scolaire et aujourd'hui tu vois bien mieux que nous ce que ton attention a porté comme fruit.*

*Repose en paix.*

**A ma mère adoptive, madame ABO née N'GUESSAN N'dri Odette**

*Maman,*

*Merci d'être une éducatrice attentionnée pour mes frères et moi.*

**A mes frères et sœurs**

*Le Seigneur vous a sûrement voulu si nombreux pour me combler de trésors.*

*Merci à tous d'entretenir la chaleur familiale.*

*Que rien ne nous sépare.*

**A ma Fiancée mademoiselle KONAN Ahou Mireille**

*L'aventure continue...*

**Aux Familles élargies ABO et KOFFI**

*Que ce travail serve à vous rapprocher davantage.*

**A mon Oncle monsieur KOUADIO M'BRA Denis et toute sa famille**

*Votre soutien indéfectible a été pour moi d'un grand appui. Soyez en béni.*

**A mon tuteur Feu KONAN KOUASSI Morgan**

*Tu a été un homme de grand cœur, un conseiller et grand ami pour moi.*

*Je prie chaque jour le tout puissant de t'accueillir dans son éternité. Je ne t'oublierai jamais.*

**A mon ami GNAN-KOUASSI Koffi Pacôme**

*L'histoire retiendra que c'est grâce à toi que j'ai fait le choix de la filière Pharmacie. Tu es un ami vrai ; sois en béni.*

**A mes amis de la 29 e promotion et particulièrement aux docteurs N'GUESSAN Kanga Patrick, ASSAMOA Franck Olivier, MIEZOU Evrard, ADJEYE Manuella, OBODJE Letitia, ISSOUFOU Kouakou, NANGUY Edwige, DOFFOU Elisée et tous les Experts...**

*Que ces liens forts que nous a laissés la faculté demeurent.*

**Aux internes des hôpitaux de Côte d'Ivoire, particulièrement aux docteurs KOUAME Dimitri, TRAORE ZiE Cheick, KONAN Landry, N'GUESSAN Deto Ursul JP, TIADE Marie-Laure, KOUAKOU DECAHOU Théodore**

*Courage à tous et continuons d'être des modèles dans nos hôpitaux.*

**A mes amis de la Birthday Family (BF)**

*Vous avez le talent magique de faire passer des bons moments.*

*vive la BF !*

**A mes amis et aînés des différents clubs Toastmasters d'Abidjan et Yamoussoukro, Particulièrement ceux du RHEMA GAVEL Club d'Abidjan**

*Je fais le rêve d'une jeunesse ivoirienne responsable, leader.....la tâche est la nôtre.*

**A tous ceux que je n'ai pu citer**

*Le SEIGNEUR qui voit dans le secret sait combien vous m'êtes chers.*

## REMERCIEMENTS

**A tous les enseignants de L'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan**

*Merci d'être disponible pour la formation des jeunes pharmaciens.*

*A tout le personnel de la pharmacie du CHU de Yopougon, en particulier au chef de service le Professeur YAPI Ange-Désiré, à tous les pharmaciens : Drs KOUAKOU L., N'GOU F., KACOU A., YAO M., ODOH A., N'GUESSAN A., LADIE K., KOUAME HL., N'DRI O., NATCHIA E, GNAMIEN R., ADEHOUNI Y, NIAMKEY F. et aux internes du service*

*Merci pour votre disponibilité, votre encadrement et votre soutien.*

*A tout le personnel du service d'anesthésie-réanimation du CHU de Yopougon, en particulier au chef de service, le Professeur AMONKOU Akpo Antoine, au Professeur SORO Lacina, aux médecins, aux surveillants monsieur KPAN M. et Madame EDJA*

*Merci pour votre accueil chaleureux et votre collaboration franche et fructueuse qui a permis la réalisation de ce travail.*

**A NOS MAÎTRES ET JUGES**

*A notre maître et président de jury*

*Madame le Professeur titulaire AKE Michèle*

- *Docteur en Pharmacie ;*
- *Professeur Titulaire en Chimie analytique et Bromatologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan ;*
- *DESS en Nutrition, Diététique et contrôle des aliments Université Paris XI ;*
- *DEA option Sciences des aliments de l'université de Montpellier I ;*
- *Doctorat de l'université de Montpellier I option Sciences des aliments ;*
- *Pharmacien chef de la Pharmacie et du Laboratoire de nutrition de l'INSP d'Abidjan ;*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie ;*
- *Membre de l'Association of Official Analytical Chemists (AOAC)*
- *Membre de la Société des Experts Chimistes de France ;*
- *Membre du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens de Côte d'Ivoire.*

*Cher maître,*

*Nous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites d'accepter de juger ce travail. Nous admirons particulièrement votre disponibilité, votre rigueur et vos qualités intellectuelles.*

*Nous vous prions de trouver ici, cher maître, l'expression de notre profonde considération.*

*A notre maître et directeur de thèse*

*Monsieur Le Professeur Ag. YAPI Ange-Désiré*

- *Pharmacien ;*
- *Maître de conférences agrégé de chimie thérapeutique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan*
- *Chef du département de chimie organique et chimie thérapeutique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan ;*
- *Docteur de l'université de Montpellier I*
- *Ancien chef de service de la pharmacie du CHU de Yopougon*
- *Ancien Directeur de la pharmacie et du médicament*
- *Directeur général de la Nouvelle Pharmacie de la Santé Publique (NPSP)*
- *Lauréat du prix de recherche 2003 du ministère de la recherche scientifique (Côte d'Ivoire)*
- *Membre de la société ouest-africaine de chimie (SOACHIM)*
- *Membre du réseau africain des pharmaciens hospitaliers*

***Cher maître,***

*Nous vous remercions de nous avoir accueillis dans votre service pour notre internat et nous n'oublierons jamais cette disponibilité qui a fait qu'aux heures intenses de préparation de votre agrégation, vous nous aviez accordé du temps pour nous confier ce travail.*

*C'est une méthode de travail que nous avons apprise et une rigueur que nous avons acquise à vos côtés. Nous vous en sommes infiniment reconnaissants.*

*Bien plus qu'un maître et ami, vous êtes pour nous un guide.*



*A Notre Maître et juge*

*Monsieur le Professeur Ag INWOLEY Kokou André*

- *Pharmacien, Biologiste des Hôpitaux ;*
- *Maître de conférences agrégé d'Immunologie au Département de Biologie Générale, Hématologie et Immunologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;*
- *Vice-Doyen chargé de la pédagogie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;*
- *Responsable de l'Unité d'Immunologie au Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les infections opportunistes (CeDReS) au CHU de Treichville ;*
- *Docteur de l'Université Paris VII, option Immunologie ;*
- *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan*

*Cher maître,*

*Votre enseignement, mais également votre rigueur et votre ardeur au travail creusent un chemin qu'il est agréable à tout étudiant de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de suivre.*

*Nous vous remercions de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Sachez que vous êtes pour nous un modèle.*

*A notre maître et juge*

*Monsieur le Professeur Ag SORO LACINA*

- *Maître de conférences agrégé d'anesthésie-réanimation*
- *Chef de service adjoint du service d'anesthésie-réanimation du CHU de Yopougon*
- *Médecin assermenté de la police sanitaire*
- *Médecin du SAMU*
- *Spécialiste de médecine de catastrophe*

*Cher maître,*

*En vous côtoyant au CHU de Yopougon, nous avons été frappés par vos qualités intellectuelles, votre dévouement au travail ainsi que votre humanisme.*

*Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail et vous sommes reconnaissants de nous avoir aidés à connaître cette spécialité complexe qu'est l'anesthésie-réanimation.*



**SOMMAIRE**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>INTRODUCTION.....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE.....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>CHAPITRE I : LES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX... Erreur ! Signet non défini.</b>            |           |
| I-DEFINITION.....   | 6         |
| II-RAPPEL ANATOMIQUE .....  | 7         |
| III RPHYSIOLOGIE CEREBRALE .....  | 15        |
| IV-PHYSIOPATHOLOGIE DES AVC.....  | 18        |
| V-LES FACTEURS DE RISQUE D'AVC .....  | 23        |
| VI-LE DIAGNOSTIC .....  | 24        |
| VII-LA PRISE EN CHARGE .....  | 29        |
| VIII-EVOLUTION ET PRONOSTIC .....   | 35        |
| <b>CHAPITRE II : LES METHODES D'ETUDE DE LA CONSOMMATION PHARMACEUTIQUE.....</b>                  | <b>37</b> |
| I-INTERET DES ETUDES DE CONSOMMATION.....   | 38        |
| II-LES METHODES UTILISEES A L'HOPITAL.....  | 38        |
| <b>DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE.....</b>   | <b>45</b> |
| <b>CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES.....</b>   | <b>45</b> |
| I-MATERIEL .....  | 46        |
| II-METHODES .....   | 49        |
| <b>CHAPITRE II : RESULTATS.....</b>   | <b>57</b> |
| I-DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES.....  | 59        |
| II-PROFIL DE CONSOMMATION DES MEDICAMENTS DANS LA PRISE EN CHARGE DES AVC.....                    | 65        |
| III- LA DEPENSE PHARMACEUTIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DES AVC .....                              | 71        |
| <b>CHAPITRE III : COMMENTAIRES.....</b>   | <b>77</b> |
| I-DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES.....  | 78        |
| II-PROFIL DE LA CONSOMMATION DES MEDICAMENTS DANS LA PRISE EN CHARGE DES AVC EN REANIMATION ..... | <b>81</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| III-DEPENSES PHARMACEUTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DES AVC ..... | 88        |
| <b>CONCLUSION.....</b>   | <b>91</b> |
| RECOMMANDATIONS.....   | 94        |
| REFERENCES .....   | 96        |
| ANNEXES.....   | 111       |

## LISTE DES ABREVIATIONS

**A** : Artère

**ABC** : catégories ABC

**ACSOS** : Agressions Cérébrales Secondaires d'origine Systémique

**AIT** : Accident Ischémique Transitoire

**ATC** : *Anatomical Therapeutical Chemical*

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CHUY**: Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

**DC 90%** : Drug cost 90 %

**DCI** : Dénomination Commune Internationale

**DDD** : Defined Daily Dose

**DJIN** : Dispensation Journalière Individuelle Nominative

**DM**: Dispositifs Médicaux

**DSC** : Débit sanguin cérébral

**DU90%** : Drug utilization 90%

**GSC** : Glasgow Scale Coma

**HBPM** : Héparine de bas poids moléculaire

**HTA** : Hypertension artérielle

**IEC** : Inhibiteurs de l'Enzyme de conversion

**INR** : International normalized Ratio

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**LCS** : Liquide Cérébro-spinal

**MED**: Médicaments

**NMDA** : N-méthyl D-aspartate

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**PAM** : Pression artérielle moyenne

**PIC** : Pression intracrânienne

**PPC** : Pression de perfusion cérébrale

**r-tPA** : Activateur tissulaire du plasminogène

**SMIG** : Salaire Minimum Interprofessionnel Garanti

**SRPV** : service de réanimation polyvalente

**SO**: Solutés

**UI** : Unité Internationale

**V** : veine

**VEN**: Vitaux, Essentiels, Non essentiels

## LISTE DES TABLEAUX

|   |    |
|---|----|
| <b>TABLEAU I</b> : Description des méninges .....   | 10 |
| <b>TABLEAU II</b> : Récapitulatif des étiologies des Affections Cérébrales Secondaires d'Origine Systémique .....                                   | 22 |
| <b>TABLEAU III</b> : récapitulatif des signes évocateurs d'AVC .....  | 24 |
| <b>TABLEAU IV</b> : Echelle de Glasgow .....  | 26 |
| <b>TABLEAU V</b> : Description des méthodes de suivi de l'utilisation du médicament .....   | 39 |
| <b>TABLEAU VI</b> : Classement ABC des médicaments achetés par l'hôpital de Mahosot, République démocratique populaire du Laos.....                 | 40 |
| <b>TABLEAU VII</b> : Caractéristiques sociodémographiques.....  | 60 |
| <b>TABLEAU VIII</b> : Répartition des patients selon le délai d'admission en réanimation après les premiers signes cliniques.....                   | 63 |
| <b>TABLEAU IX</b> : Répartition des patients en fonction de l'état de conscience à l'admission (score de Glasgow).....                              | 64 |
| <b>TABLEAU X</b> : Répartition des médicaments utilisés dans la prise en charge des AVC selon l'organe ou le système visé par la prescription ..... | 65 |
| <b>TABLEAU XI</b> : Répartition des médicaments visant le système nerveux dans la prise en charge des AVC.....                                      | 66 |
| <b>TABLEAU XII</b> : Répartition des médicaments visant le système cardiovasculaire dans la prise en charge des AVC.....                            | 67 |
| <b>TABLEAU XIII</b> : Répartition des médicaments anti infectieux à usage systémique dans la prise en charge des AVC.....                           | 68 |
| <b>TABLEAU XIV</b> : Répartition des médicaments du Sang et organes hématopoïétiques dans la prise en charge des AVC.....                           | 69 |
| <b>TABLEAU XV</b> : Coûts pharmaceutiques de la prise en charge des AVC .....   | 72 |



## LISTE DES FIGURES

|  |    |
|--|----|
| <b>FIGURE 1</b> : Vue latérale de l'encéphale .....  | 7  |
| <b>FIGURE 2</b> : coupe sagittale de l'encéphale sur un cliché IRM .....   | 8  |
| <b>FIGURE 3</b> : Système ventriculaire .....  | 9  |
| <b>FIGURE 4</b> : Système artériel cérébral .....  | 12 |
| <b>FIGURE 5</b> : Vue inferieure du cerveau présentant le polygone de Willis.....                                    | 13 |
| <b>FIGURE 6</b> : Vue externe des veines cérébrales superficielles .....   | 14 |
| <b>FIGURE 7</b> : Courbe de Langfitt.....  | 16 |
| <b>FIGURE 8</b> : Autorégulation cérébrale .....   | 17 |
| <b>FIGURE 9</b> : Pathologies les plus rencontrées au SRPV .....   | 59 |
| <b>FIGURE 10</b> : Répartition des patients selon le type d'AVC.....   | 61 |
| <b>FIGURE 11</b> : Facteurs de risques cardiovasculaires fréquemment rencontrés.....                                 | 62 |
| <b>FIGURE 12</b> : Profil des molécules utilisées dans la prise en charge des AVC .....                              | 70 |
| <b>FIGURE 13</b> : Répartition des dépenses pharmaceutiques selon les types de produits pharmaceutiques .....        | 71 |
| <b>FIGURE 14</b> : Profil DC 90% des médicaments utilisés dans la prise en charge des AVC .....                      | 73 |
| <b>FIGURE 15</b> : Profil des molécules fréquemment prescrites et à impact majeur sur les coûts de prescription..... | 74 |
| <b>FIGURE 16</b> : Profil des molécules fréquemment prescrites et à impact mineur sur les coûts de prescription..... | 75 |
| <b>FIGURE 17</b> : Profil des molécules peu prescrites et à coût de prescription élevé.....                          | 76 |

# **INTRODUCTION**

Les affections cérébrovasculaires constituent à l'échelle mondiale, la deuxième cause de mortalité après les Cardiopathies ischémiques [58]. Parmi celles-ci, l'incidence annuelle des accidents vasculaires cérébraux (AVC) est estimée à 16,9 millions [76]. L'OMS prévoit que ce nombre devrait connaître une augmentation d'environ 30% de 2005 à 2030 et sur la même période, le nombre de décès annuels mondiaux liés aux AVC devrait quant à lui augmenter d'environ 37% [14] dont 87% dans les Pays en voie de développement [65,73]. Une particularité de cette pathologie est l'installation rapide des dégénérescences organiques qui font que sa prise en charge adéquate nécessite un séjour en unité de soins intensifs comme la réanimation, infrastructure spécialisée souvent inexistante ou insuffisamment organisée en Afrique subsaharienne [65]. Face à ces défis, l'amélioration de la réactivité des équipes médicales pourrait nécessiter le renforcement de l'habileté des médecins réanimateurs à la prise en charge des défaillances vitales des AVC, la dotation des services de soins intensifs d'un plateau technique infrastructurel adapté, ainsi que leur approvisionnement régulier en produits pharmaceutiques.

Par ailleurs, la mise en œuvre par ces équipes médicales des techniques de suppléances des défaillances organiques des patients internés pour AVC en réanimation entraînerait le plus souvent une forte consommation de produits pharmaceutiques, qui doivent être nécessairement disponibles et financièrement accessibles dans des délais compatibles avec les objectifs de soins. Dans le contexte des pays en voie de développement, cette situation idéale est rarement rencontrée avec pour conséquence, une inadéquation des besoins de prise en charge à l'offre de soins proposée en cas d'AVC [57].

Relativement au CHU de yopougou, le service de réanimation polyvalente (SRPV) est très souvent sollicité pour la prise en charge des AVC du fait de l'existence au sein de l'hôpital du seul service de neurochirurgie du pays qui participe à cette prise en charge. Cependant, l'admissibilité en réanimation de

ces cas fréquemment graves y est très souvent discutée par les médecins anesthésistes-réanimateurs du fait des possibilités thérapeutiques limitées en lien avec les ruptures de stock de médicaments dont certains sont nécessaires à leurs pratiques salvatrices. Une fois les patients admis, la prise en charge au bout d'une semaine aboutit très souvent à l'épuisement financier des familles qui n'arrivent plus à honorer les ordonnances et abandonnent quelques fois les patients dans le service. C'est pourquoi la présente étude pharmaco-économique a pour objectif général de décrire au service de réanimation du Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon, un modèle d'amélioration du couple disponibilité-accessibilité des médicaments en vue d'optimisation de l'offre de soins. Une telle perspective a nécessité de:

- décrire les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients ;
- décrire le profil pharmaco thérapeutique de la prise en charge des AVC en réanimation ;
- évaluer les coûts directs pharmaceutiques de la prise en charge des AVC en réanimation ;
- identifier les catégories de médicaments qui influencent significativement ces coûts.

Nous aborderons dans la première partie de cette étude, des considérations générales utiles à la compréhension de la problématique posée par les accidents vasculaires cérébraux ainsi qu'à celle des méthodes d'étude de la consommation médicamenteuse. La seconde partie sera consacrée à la description de la méthodologie adoptée, à la présentation des résultats suivie de leur discussion. Nous ferons par ailleurs quelques recommandations.

**PREMIERE PARTIE :  
REVUE DE LA LITTERATURE**

***CHAPITRE I :***  
***LES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX***

## **I-DEFINITION**

L'AVC est une affection cérébrale aiguë dont l'origine est vasculaire (Causes traumatiques et tumorales exclues) et qui évolue en quelques heures, voire quelques minutes, vers une pathologie neurologique plus ou moins importante, avec néanmoins une possibilité de régression [70].

L'on distingue les AVC Ischémiques qui sont liés à une hypo perfusion partielle ou globale du cerveau à l'origine d'un infarctus et les AVC hémorragiques qui sont quant à eux liés à une extravasation et irruption de sang dans la boîte crânienne. Ce dernier groupe peut être reparti selon la région anatomique concernée, en hémorragies intra parenchymateuses et hémorragies méningées.

La variante ischémique présente quelques fois des signes cliniques systématiquement réversibles dans les 24 premières heures : c'est l'accident ischémique transitoire (AIT) [60]. En plus d'être le signe avant coureur d'un AVC constitué (10% des AIT présentent un AVC constitué dans les 48 heures) [27], l'AIT est un marqueur d'artériosclérose [60].

Il existe des formes moins fréquentes d'AVC tels que les thrombophlébites et les ruptures de malformations artérioveineuses.

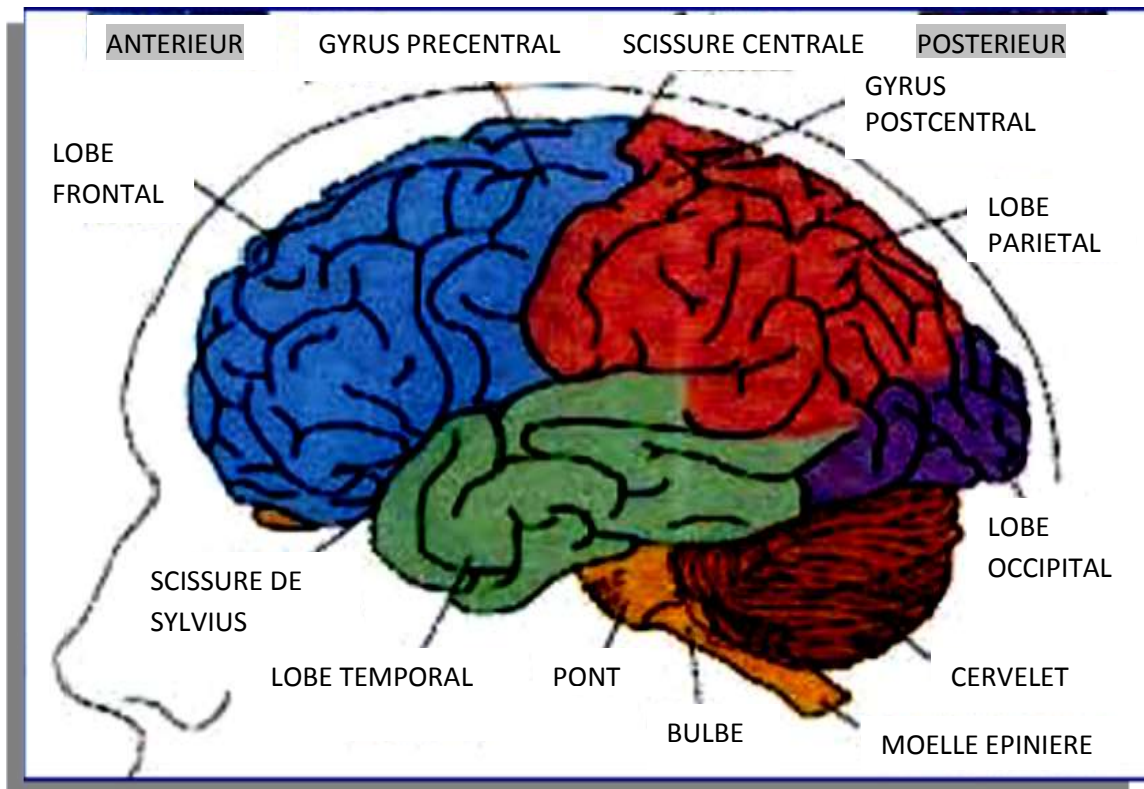
## II-RAPPEL ANATOMIQUE

### II-1- Anatomie descriptive

#### II-1-1-L'encéphale

L'encéphale est contenu dans la boîte crânienne et comporte 3 éléments : le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral. Il est recouvert par les méninges et abrite dans sa partie médiane un système de canaux ventriculaires.

La figure 1 présente une vue latérale de l'encéphale



**Figure 1** : Vue latérale de l'encéphale [75]



La figure 2 présente une coupe sagittale de l'encéphale sur un cliché IRM



**Figure 2** : coupe sagittale de l'encéphale sur un cliché IRM [75]

### **II-1-1-1-Le cerveau**

C'est le constituant le plus volumineux de l'encéphale. Il comprend deux parties : Ce sont les hémisphères cérébraux.

Sur la surface de ce relief se place le cortex cérébral, organe nécessaire à des fonctions telles que la conscience, la mémoire, le raisonnement et les mouvements involontaires.

### **II-1-1-2-Le cervelet**

C'est l'organe d'intégration qui coordonne et module les mouvements et qui contrôle le tonus musculaire.

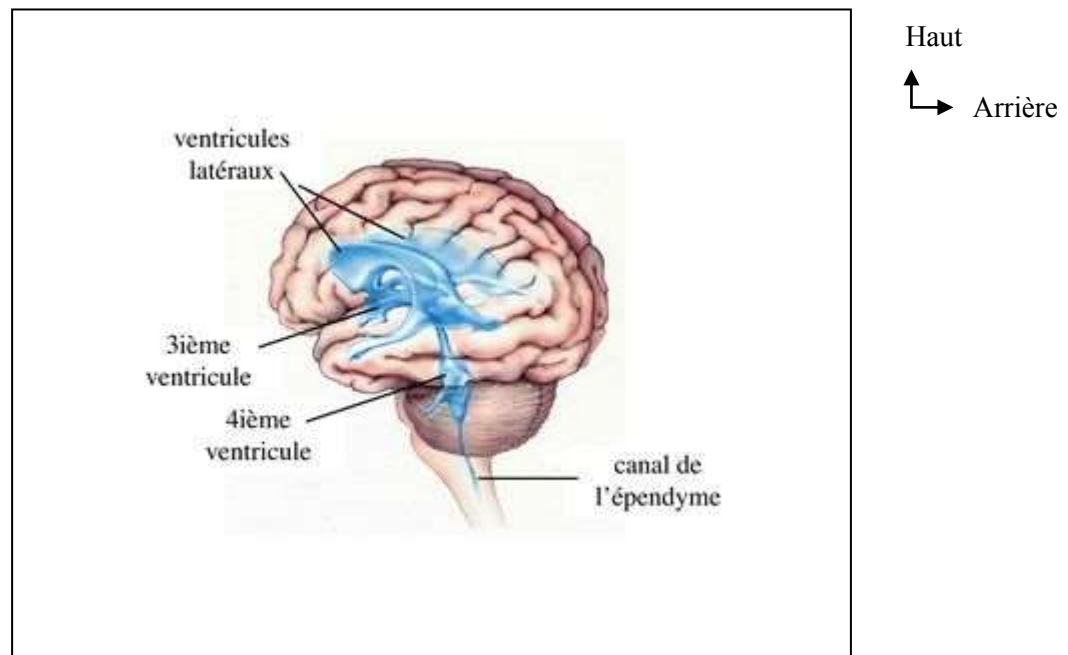
### **II-1-1-3-Le tronc cérébral**

Il comprend : le bulbe, la protubérance et le mésencéphale. Il se prolonge en dessous par la moelle épinière et constitue le point d'émergence des paires de nerfs crâniens.

### **II-1-1-4- Les cavités ventriculaires**

Chaque hémisphère abrite un système ventriculaire de forme complexe. C'est une cavité remplie de liquide cérébro-spinal (LCS) dont l'excès (par obstacle à son écoulement) entraînera une dilatation ventriculaire appelée Hydrocéphalie qui progressivement comprimera les structures cérébrales.

La figure 3 décrit le système ventriculaire



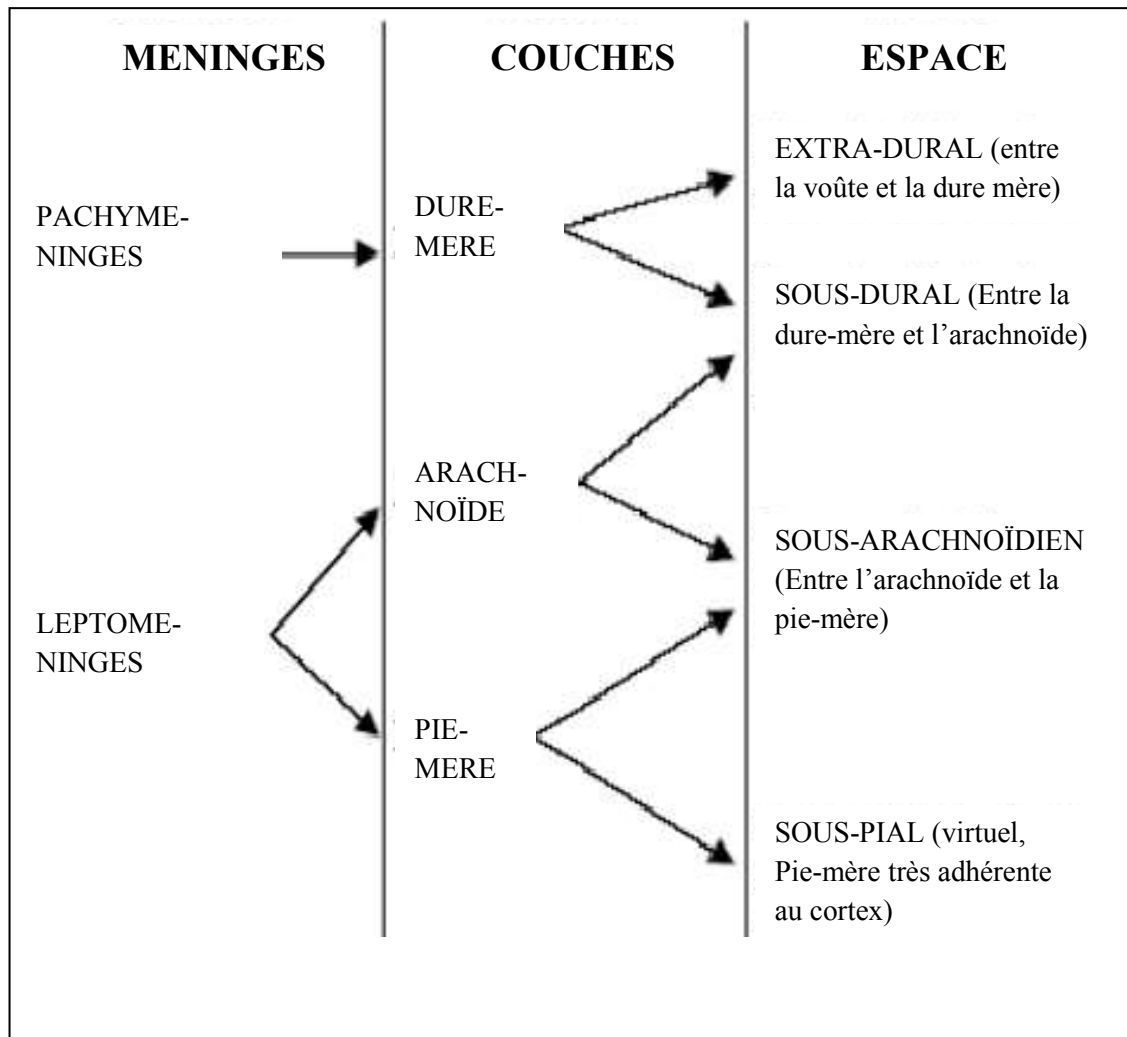
**Figure 3** : Système ventriculaire [57]

### **II-1-2-Les méninges**

Ce sont des enveloppes qui recouvrent le Système nerveux central et qui sont au nombre de 3, séparées par les espaces sous arachnoïdiens.

Le tableau I décrit les méninges

**Tableau I** : Description des méninges



### II-1-2-1-La dure-mère

La dure-mère est appliquée sur la paroi crânienne. Elle adhère à la base du crâne mais peut être facilement séparée de la paroi osseuse sur la plus grande partie de la voûte, en particulier sur les parties latérales (Zone décollage de Gérard Marchant). La dure-mère envoie entre les hémisphères cérébraux, ainsi qu'entre le cerveau et le cervelet des prolongements qui sont la faux du cerveau et la tente du cervelet.

### **II-1-2-2-L'arachnoïde**

L'arachnoïde est très mince et appliquée sur toute l'étendue de la surface interne de la dure-mère. Elle en est séparée par une cavité à peu près virtuelle, l'espace sous arachnoïdien.

### **II-1-2-3-La pie-mère**

La pie-mère revêt toute la surface extérieure de l'encéphale. Elle s'insinue et se replie dans tous les sillons et toutes les anfractuosités de cette surface.

Parmi les replis que forme la pie-mère, deux constituent les toiles choroïdiennes inférieures et supérieures. La première s'enfonce dans le bulbe et le cervelet, la deuxième dans la fente cérébrale de Bichat.

La fente cérébrale de Bichat : c'est la dépression en fer à cheval qui sépare le cerveau intermédiaire des hémisphères cérébraux. Certaines parties des toiles choroïdiennes sont épaissies par des formations vasculaires : ce sont les plexus choroïdes qui sécrètent le liquide cérébro-spinal. Le LCS formé s'accumule dans les ventricules. Trois orifices font communiquer ces compartiments avec les espaces sous-arachnoïdiens : Les deux trous de Luscha et le trou de Magendie.

### **II-1-2-4-Les espaces sous-arachnoïdiens**

Les espaces sous-arachnoïdiens sont compris entre l'arachnoïde et la pie-mère. Les principaux élargissements de ces espaces sont appelés confluent. Les plus importants sont les confluent médians : antérieurs, bulbo-cérébelleux et sylviens.

## II-2-La vascularisation

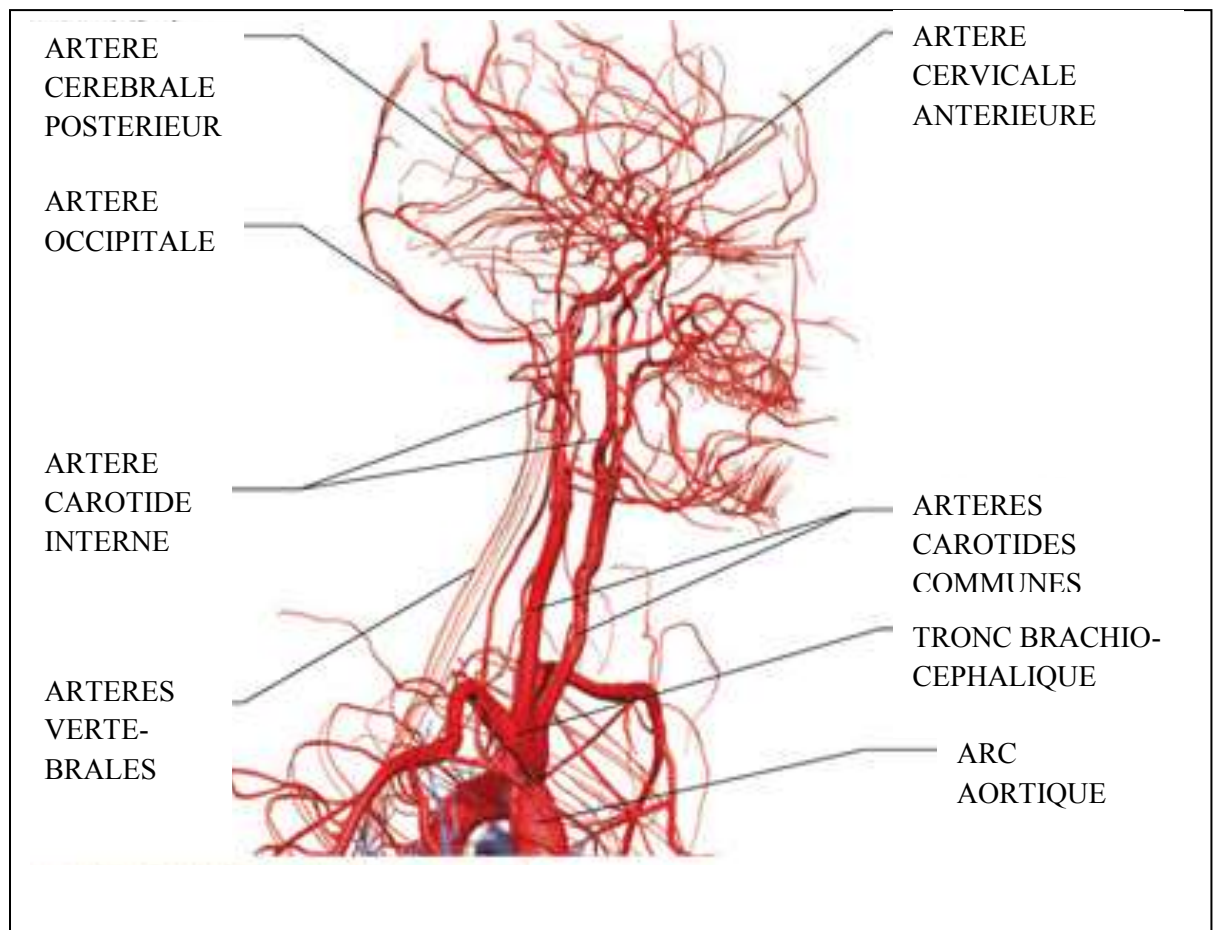
### II-2-1-Le dispositif artériel cérébral

L'encéphale est irrigué par 2 systèmes artériels :

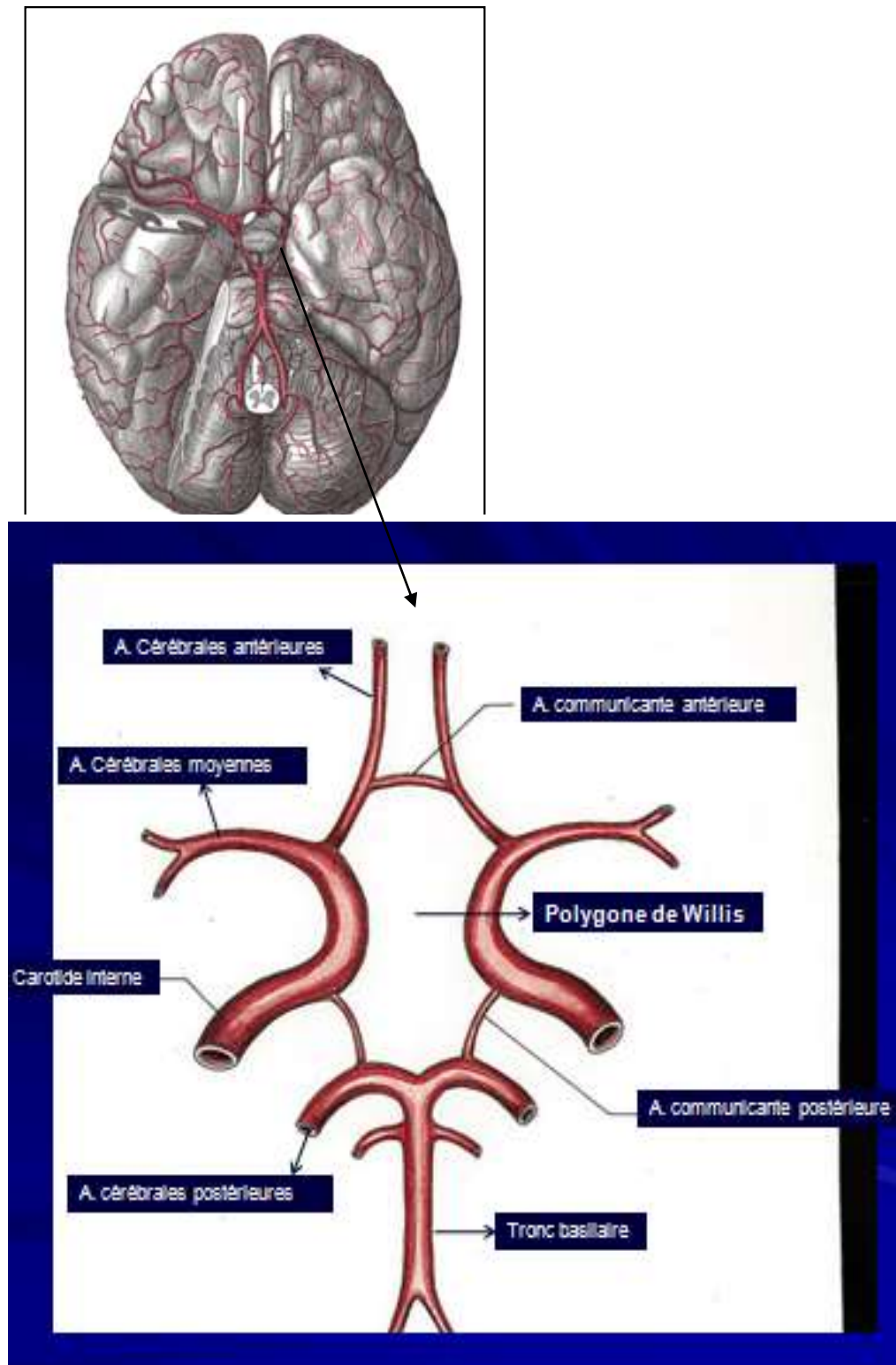
- Le système carotidien interne en avant ;
- Le système vertébro-iliaque en arrière.

En plus de ces principaux systèmes artériels, il existe des voies de suppléances: le polygone de Willis, les anastomoses antérieures et les anastomoses à la surface des hémisphères.

Les figures 4 et 5 présentent le dispositif artériel cérébral.



**Figure 4:** Système artériel cérébral [8]



**Figure 5** : Vue inférieure de la vascularisation artérielle du cerveau présentant le polygone de Willis

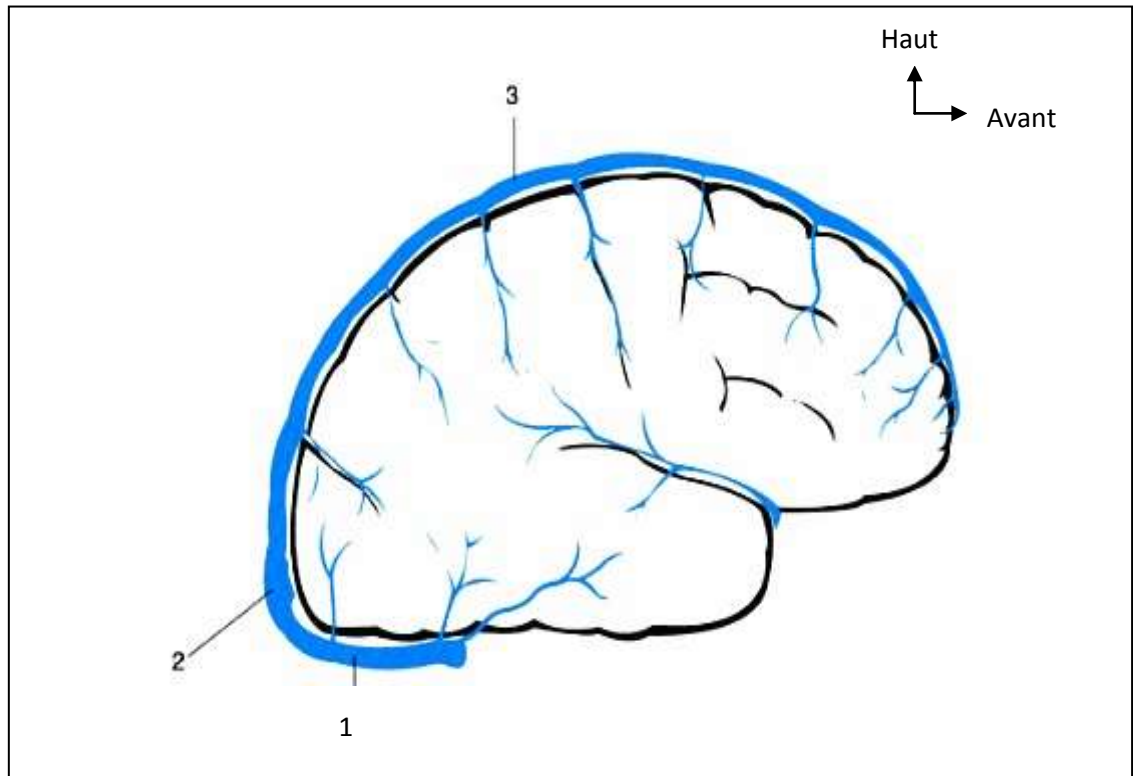
### **II-2-2-Le dispositif veineux cérébral**

Les veines cérébrales sont avalvulaires et classées en 2 groupes :

-**Les veines superficielles** : comprennent les veines cérébrales supérieures (collectent le sang des lobes frontaux et pariétaux) et des veines inférieures (collectent le sang des lobes temporaux et régions basales des lobes occipitaux)

-**Les veines profondes** : drainent le sang du diencephale, des structures profondes des hémisphères et de la substance blanche profonde qu'elles déversent dans la grande veine de Galien [16].

La figure 6 présente une Vue externe des veines cérébrales superficielles.



1.Sinus latéral 2. Pressoir d'Hérophile 3. Sinus longitudinal

**Figure 6** : Vue externe des veines cérébrales superficielles [39]

### **III –PHYSIOLOGIE CEREBRALE**

La boîte crânienne est une enceinte close, rigide et inextensible. Son contenu représente un volume de 1400-1700ml chez l'adulte et est composé comme suit :

-Le volume sanguin cérébral : 10-15% soit 100-150ml

-Le parenchyme cérébral : 70-80% soit 1300-1400ml

-Le LCS : 10-15% soit 100-150ml

Ces 3 éléments modulent la Pression intracrânienne (PIC)

#### **III-1-Le Volume intracrânien et la régulation de la PIC**

La pression intracrânienne doit demeurer constante, ceci par une compensation des volumes selon **la loi de REYDER** :

|  |
|--|
| $\text{Volume intracrânien} = \text{Volume sanguin} + \text{Volume parenchyme} + \text{Volume LCS} = \text{Constante}$ |
|--|

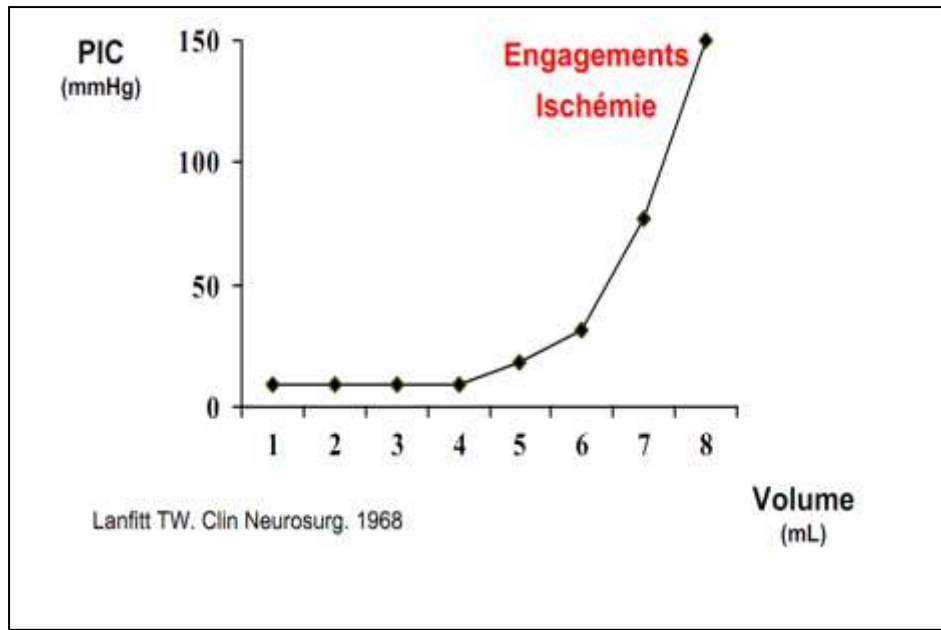
Ainsi, les variations en plus ou moins de chacun de ces éléments trouvent compensation dans les variations inverses des autres. Ceci constitue le moyen intrinsèque de compensation interne de l'hypertension intracrânienne.

Le parenchyme cérébral étant un matériel viscoélastique déformable, mais incompressible, ce sont les secteurs LCS et sanguins qui vont pouvoir prêter l'espace permettant temporairement l'augmentation de volume d'un des autres secteurs sans augmentation importante de la PIC de façon exponentielle : c'est la phase de compensation.

Cet équilibre est maintenu jusqu'à saturation de ces amortisseurs. Ils deviennent alors inefficaces et le moindre volume surajouté entraîne une



augmentation de la PIC de façon exponentielle. C'est la phase de décompensation. Ceci est représenté par la **courbe de compliance cérébrale de Langfitt** (Figure 7).

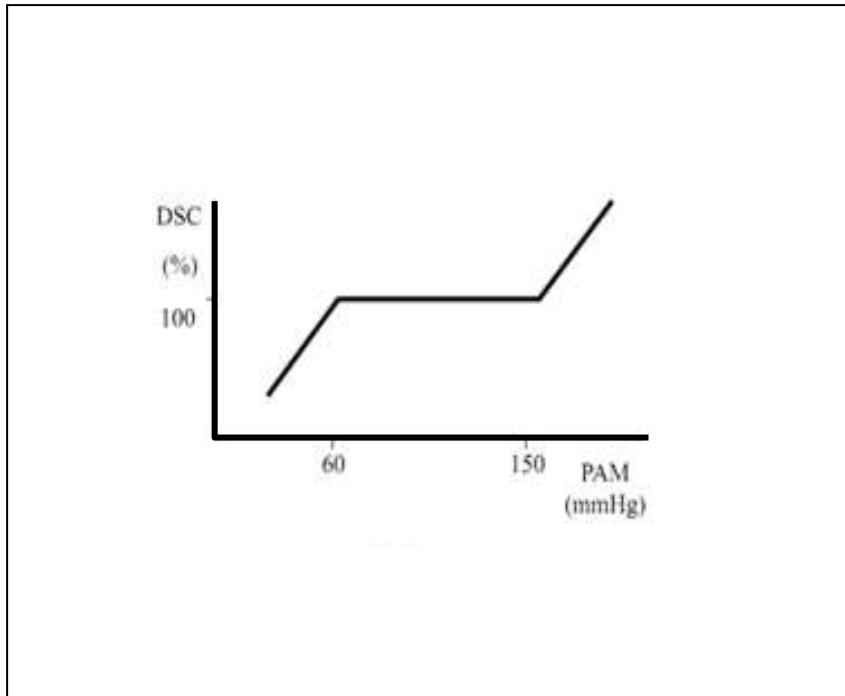


**Figure 7** : Courbe de Langfitt

### **III-2-La pression de perfusion cérébrale**

Chez un sujet sain au repos, la perfusion cérébrale locale est adaptée à la demande métabolique. Toutes les régions du cerveau extraient la même fraction de l'oxygène artériel (environ 40%). La circulation artérielle est remarquable par sa capacité à maintenir un débit constant malgré les variations de la pression artérielle systémique. Tant que la pression artérielle reste supérieure à 60 mmHg, le débit sanguin cérébral varie peu du fait d'une vasodilatation avec diminution de la résistance vasculaire cérébrale. En dessous de ce chiffre qui marque la limite inférieure de l'autorégulation, le débit sanguin cérébral s'effondre rapidement. Un mécanisme inverse de vasoconstriction et d'augmentation de la résistance vasculaire assure la constance du débit sanguin

cérébral en présence d'une élévation de la pression artérielle au dessus de 150 mmHg. La figure 8 présente l'autorégulation cérébrale.



**Figure 8** : Courbe de l'autorégulation cérébrale

DSC= Débit sanguin cérébral (Débit=volume par unité de temps)

=750 ml /mn (15% du débit cardiaque)

PAM=Pression artérielle moyenne

PIC=Pression intracrânienne

PPC= Pression de perfusion cérébrale= PAM-PIC=70-80 mmHg

**La relation DSC/PPC doit varier peu.**

Au cours des AVC, l'on peut observer une perte de l'autorégulation qui fait que la perfusion cérébrale dépend passivement de la pression artérielle systémique. Il existe de nombreux autres facteurs qui influencent la régulation

de la circulation cérébrale. Par exemple, l'HTA est responsable d'Hypertension intracrânienne par augmentation du DSC et de la PPC. L'hypopression artérielle est responsable d'hypo perfusion cérébrale et d'ischémie cérébrale. La pression artérielle idéale pour le cerveau varie de 80 mmHg à 120 mm Hg.

La kétamine est responsable d'une Hypertension intracrânienne quand les morphiniques et les benzodiazépines entraînent une hypotension intracrânienne.

#### **IV-PHYSIOPATHOLOGIE DES AVC**

L'anatomie et la physiologie du système nerveux peuvent être lésées et les étiologies sont de 4 types :

- Atteintes inflammatoires
- Atteintes tumorales
- Atteintes métaboliques
- Atteintes vasculaires

La physiopathologie que nous décrivons, s'inscrit dans le dernier groupe et se caractérise par des atteintes primaires, des atteintes secondaires, l'œdème et l'hypertension intracrânienne.

#### **IV-1-L'atteinte primaire**

##### **IV-1-1-L'AVC hémorragique**

Les AVC hémorragiques correspondent à une extravasation de sang au niveau du parenchyme cérébral (hémorragie intra parenchymateuse) ou des espaces sous- arachnoïdiens (Hémorragie méningée).

Les étiologies sont diverses : hypertension artérielle chronique, rupture de malformations vasculaires, troubles de la coagulation etc.

Dans le cadre de l'Hypertension artérielle, le mécanisme de l'hémorragie cérébrale est une rupture artérielle à l'origine de laquelle l'on discute l'importance de deux types de lésions : micro anévrisme de Charcot et bouchard et lipohyalinose des artères intracérébrales.

Une telle irruption de sang dans le parenchyme cérébral sera à l'origine de 3 ordres de phénomènes :

- Destruction du tissu cérébral par les fusées hémorragiques
- Compression du tissu cérébral au voisinage de l'hématome
- Souffrance du tissu péri-lésionnel entraînant successivement hypoxie, ischémie puis nécrose.

#### **IV-1-2-L'AVC Ischémique**

Deux mécanismes sont à la base de ce type d'accident : les phénomènes hémodynamiques et les phénomènes occlusifs (Thrombose, embolie, spasmes artériels) [15]. Ces deux phénomènes entraînent une baisse de la perfusion cérébrale avec comme conséquence une hypo oxygénation tissulaire. Cette hypoxie est suivie d'une cascade d'évènements aboutissant à une nécrose tissulaire, d'où l'appellation d'infarctissement cérébral [6].

- **Les phénomènes hémodynamiques** entraînent une chute de la pression artérielle, ce qui aboutit à une hypo perfusion cérébrale. Les phénomènes rencontrés sont : l'hypotension artérielle aiguë, l'hyperviscosité sanguine et l'insuffisance cardiaque sévère.
- **Les embolies** : suggérées par l'installation brutale du déficit qui est d'emblée maximal, elles proviennent soit d'un thrombus cardiaque, soit d'une lésion des vaisseaux cervico

encéphaliques. L'embolie peut être constituée : d'agrégats plaquettaires, de cristaux de cholestérol, de thrombus fibrino-cruoriques, d'éléments calciques, gazeux etc.

- **Les processus thrombotiques** : Ils sont liés à divers anomalies dont la plus fréquente est la plaque d'athérome qui entraîne progressivement le rétrécissement ou l'oblitération de la lumière du vaisseau. La plaque est constituée de fibroblastes, de tissu conjonctif hyalin, de cellules musculaires lisses et de dépôts de cristaux de cholestérol.

Les conséquences de ces phénomènes que sont la baisse du débit sanguin, le manque d'oxygène ainsi que le manque de glucose vont dépendre des possibilités de revascularisation du territoire occlus à partir des artères voisines et des circuits anastomotiques.

Outre les phénomènes hémodynamiques, apparaît un œdème cytotoxique (fuite de  $K^+$  et entrée de  $Na^+$ ), puis vasogénique (altération de la Barrière Hémato encéphalique laissant envahir l'espace interstitiel par le plasma).

Aussi, comme conséquence d'une hypo perfusion cérébrale, s'installe un désordre biochimique complexe à l'intérieur de la région nécrosée : la défaillance énergétique neuronale due à l'anoxie provoque une augmentation extracellulaire de glutamate et d'aspartate, qui couplés à des canaux calciques entraînent une entrée massive de calcium à l'intérieur des neurones. Ces réactions déclenchent une cascade d'événements pathologiques qui peuvent aboutir à la mort neuronale.

#### **IV-2-Les lésions secondaires**

Les lésions primaires vont s'auto entretenir, s'interpénétrer, s'auto amplifier et s'auto aggraver sur une zone de pénombre cérébrale entourant la zone de nécrose initiale. Cela aboutit à l'autolyse cellulaire. Secondairement, vont apparaître des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS) présentées dans le tableau II.

Les phénomènes locaux et systémiques sont largement intriqués. Ils conduisent par le biais de la vasoplégie, de l'œdème, puis de l'hypertension intracrânienne à la constitution d'un véritable cercle vicieux dont le résultat final est l'ischémie cérébrale.

#### **IV-3-L'œdème**

L'œdème a plusieurs mécanismes.

##### ➤ L'œdème vasogénique

Une lésion inflammatoire de la Barrière hémato-encéphalique (BHE) sous l'effet de nombreux médiateurs chimiques (histamine, acide arachidonique, radicaux libres, bradykinine) va entraîner un passage d'eau, d'électrolytes et de protéines dans le secteur interstitiel.

##### ➤ L'œdème cytotoxique ou cellulaire

Il est la conséquence de l'altération des membranes de cellules nerveuses et gliales par des facteurs d'agression tels que les radicaux libres, les phospholipides, l'acidose, les acides aminés excitateurs et l'Ischémie. Il s'en suit une accumulation intracellulaire de métabolites osmotiques actifs (lactate, Adénosine monophosphate, sodium etc.) à effet délétère.

Les œdèmes vasogéniques et cytotoxiques peuvent ensemble entraîner une inflation du volume parenchymateux et ceci va constituer un facteur d'élévation de la pression intracrânienne (PIC).

**Tableau II** : Récapitulatif des ACSOS

| <b>FACTEURS SYSTEMIQUES</b>  | <b>ETIOLOGIES</b>  | <b>ATTEINTES CEREBRALES</b>                                   |
|------------------------------|--|---|
| Hypoxémie                    | Hypoventilation, inhalation  | Hypertension intracrânienne                                   |
| Hypotension                  | Hypovolémie, anémie, insuffisance cardiaque  | Hypoperfusion cérébrale                                       |
| Hypertension                 | Douleur, troubles neurovégétatifs, insuffisance d'analgésie ou de sédation                 | Saignement ; hypertension intracrânienne                      |
| hypercapnie                  | Dépression respiratoire  | Vasodilatation cérébrale<br>Hypertension intracrânienne       |
| Hypocapnie                   | Hyperventilation spontanée ou induite  | Vasoconstriction cérébrale<br>Ischémie cérébrale              |
| Hyperthermie                 | Hypermétabolisme, réponse au stress, infections  | Hypoxie cérébrale, augmentation consommation totale d'oxygène |
| Hyperglycémie                | Hypothermie, perfusion de solutés glucosé, réponse au stress                               | Acidose lactique locale                                       |
| Hypoglycémie<br>Hyponatrémie | Nutrition inadéquate<br>Remplissage avec des solutés hypotoniques, perte massive de sodium | Souffrance cérébrale<br>Œdème cytotoxique                     |
| Anémie                       | Saignements internes ou extériorisés   | Œdème interstitiel, Hypertension intracrânienne               |

#### **IV-4-L'Hypertension intracrânienne**

C'est une élévation de la pression intracrânienne au-dessus de 15 mmHg. Au seuil critique de 30 mmHg, apparaissent chez le patient normo tendu, les signes de souffrance cérébrale (Réduction de la Pression de perfusion cérébrale avec ischémie globale puis mort cérébrale) et d'engagement cérébral (hernies du parenchyme cérébral pouvant aboutir à l'arrêt cardiorespiratoire).

Ces signes sont accompagnés de nombreux désordres neurovégétatifs (respiratoires, cardiovasculaires, thermorégulation).

-Au niveau respiratoire : encombrement trachéo bronchique, rythme de Küssmal etc.

-Au plan cardiovasculaire : troubles du rythme cardiaque, Hypertension artérielle liée aux catécholamines etc.

-Au niveau de la thermorégulation : Hyperthermie majeure.

#### **V-LES FACTEURS DE RISQUES D'AVC**

L'Hypertension artérielle (HTA), le diabète, l'antécédent d'AVC, le tabac, l'alcool, les dyslipidémies, les cardiopathies emboligènes, l'obésité sont les principaux facteurs de risques modifiables. L'HTA est le facteur de risque majeur d'AVC [52].

Au nombre des facteurs de risques non modifiables, l'on retrouve essentiellement l'âge et le sexe. La majorité des AVC interviendrait après 45 ans et le risque serait plus accru chez l'homme [52].



## VI-LE DIAGNOSTIC

### VI-1-Les circonstances de découverte

Il faut penser à un AVC devant tout déficit neurologique soudain (moteur, visuel, aphasique) [35]. Des paresthésies de durée brève évoquent un accident ischémique transitoire. Si les signes se prolongent au-delà d'une heure, il peut s'agir d'un AVC susceptible d'évoluer vers un accident ischémique constitué ou une hémorragie intra parenchymateuse [27, 28].

Le tableau III décrit les signes évocateurs d'AVC.

**Tableau III** : récapitulatif des signes évocateurs d'AVC

| AVC Ischémique  |                                   | AVC Hémorragique                      |  |
|---|-----------------------------------|---------------------------------------|--|
| Brutal et maximal d'emblée  | Antécédents d'accident ischémique | Installation rapide                   | Evolution rapidement progressive   |
| <b>TERRAIN</b>  |                                   |                                       |  |
| Athérosclérose<br>Cardiopathie emboligène<br>diabète<br>Tabac, Alcool<br>Hyperlipidémie   |                                   | HTA+++<br>Traitement anticoagulant    |  |
| <b>SYMPTOMATOLOGIE</b>  |                                   |                                       |  |
| Topographie vasculaire systématisée <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémiplégie</li> <li>• Aphasie</li> <li>• Cécité/Anomalie du champ visuel</li> <li>• Atteinte des nerfs crâniens</li> </ul> |                                   | Hémorragie intra-parenchymateuse      | Hémorragie méningée  |
|   |                                   | Hypertension<br>intra crânienne aiguë | Céphalées Brutales<br>Vomissements<br>troubles de conscience<br>Syndrome méningé |

## **VI-2-Les données cliniques**

### **➤ L'Interrogatoire et le bilan clinique**

Un interrogatoire et un examen clinique très rapide doivent être réalisés et ne doivent retarder les mesures de réanimation. Le contexte est détaillé : au repos, au réveil, au cours d'un effort, notion de traumatisme cervical, d'infection récente, de prise de toxique. Le mode d'installation est précisé : brutal, d'emblée maximal, progressif, par palier ou par à coups. L'anamnèse recherche l'existence de facteurs de risques vasculaires, d'antécédents en particulier cardiaques et la prise de traitement à visée anti thrombotique.

L'examen clinique est très important. Il recherche :

-Un trouble neurologique déficitaire (déficit moteur, déficit sensitif, trouble du langage et des autres fonctions supérieures, anomalies du champ visuel),

-Des signes de gravité (troubles de la vigilance, troubles respiratoires, variations de tension artérielle et/ou de température, modification de la taille des pupilles).

### **➤ L'évaluation neurologique / Vigilance**

Le but est de quantifier l'atteinte neurologique dès l'accueil par des échelles capables d'établir un score neurologique initial. L'échelle de Glasgow est la plus utilisée. Elle repose sur 3 types de réponses en considérant dans chaque cas la meilleure : Réponse verbale (V), ouverture des yeux (Y) et réponse motrice (M). Son intérêt tient en la simplicité de son application (voir tableau IV).

Le Glasgow n'est pas interprétable si le patient a reçu des thérapeutiques sédatives. L'on a alors recours à des échelles de sédation dont la plus utilisée est le Score de Ramsay : échelle comportant 6 niveaux allant de l'anxiété-agitation (1) à l'absence totale de réponse aux stimulations nociceptives(6) [4].

Selon l'état du patient, l'évolution de la vigilance et de l'état neurologique doit être surveillée et notée dans le dossier.

**Un score de Glasgow égal à 15** traduit un état de conscience normal.

**Un score de Glasgow compris entre 8 et 12** traduit une altération de conscience allant de l'obnubilation au coma léger.

**Un score de Glasgow inférieur à 8** traduit un coma grave.

**Tableau IV**: Echelle de Glasgow

| Ouverture des yeux<br>(Y) | Réponse verbale<br>(V) | Réponse motrice<br>(M)    |
|---------------------------|------------------------|---------------------------|
| 1 - Nulle                 | 1 - Nulle              | 1 - nulle                 |
| 2 - A la douleur          | 2 - Incompréhensible   | 2 - Extension stéréotypée |
| 3 - Au bruit              | 3 - Inappropriée       | 3 - Flexion stéréotypée   |
| 4 - Spontanée             | 4 - Confuse            | 4 - Evitement             |
|                           | 5 - Normale            | 5 - Orientée              |
|                           |                        | 6 - Aux ordres            |

Score de Glasgow = Y + V + M (mini = 3 ; maxi = 15)

### **VI-3-Les examens paracliniques,**

Ils confirment le diagnostic, en précisent la gravité et recherchent des causes éventuelles [12].

### **VI-3-1-La neuroimagerie**

Un scanner cérébral sans injection de produit de contraste est un outil fiable pour distinguer les sous types d'AVC (AVC Ischémique, hémorragie intra parenchymateuse, hémorragie méningée). Il est recommandé de réaliser urgemment un scanner cérébral ou une IRM en cas de suspicion d'AVC [28].

Les scanners modernes permettent de reconnaître les effets précoces de l'ischémie très tôt, 3 à 6 heures après l'AVC. Avec l'angioscanner, la perméabilité ou l'occlusion des artères intracrâniennes de gros calibre peut être évaluée rapidement et en sécurité.

Les séquences modernes d'imagerie par résonance magnétique (IRM), telles que les séquences pondérées en diffusion/perfusion, aident à identifier la taille de l'aire infarctée et la quantité de tissu à risque, même pour un infarctus du tronc cérébral de petite taille.

L'angiographie par résonance magnétique (ARM) peut être utilisée pour identifier une occlusion d'une des principales artères intracrâniennes. Cependant, les techniques par résonance magnétique sont peu accessibles.

### **VI-3-2-L'Electrocardiogramme**

Un électrocardiogramme (ECG) est indispensable en raison de la forte prévalence des cardiopathies chez les patients présentant un AVC. Une fibrillation auriculaire ou un infarctus du myocarde récent peuvent être repérés comme source d'embolie.

### **VI-3-3-L'Ultrasonographie**

L'écho-doppler des vaisseaux extra- et intracrâniens permet d'identifier l'occlusion ou la sténose d'un vaisseau, d'évaluer l'état des collatérales et une recanalisation éventuelle.

Les autres examens par ultrasonographie incluent une échographie cardiaque (utile dans les 24 premières heures) à la recherche d'une source cardioembolique.

### **VI-3-4-Le bilan biologique**

Il inclut le bilan hématologique (hémogramme et bilan de coagulation), le bilan électrolytique, l'exploration des fonctions rénales et hépatiques et la recherche des marqueurs de l'inflammation.

En cas de scanner cérébral normal et de suspicion clinique d'hémorragie méningée, une ponction lombaire doit être effectuée en écartant toute hypertension intracrânienne [28]. En routine, les Examens souhaités sont :

• Numération globulaire,

• Taux de prothrombine, Temps de céphaline activée, INR (International Normalized Ratio),

- Ionogramme sanguin,

- Glycémie,

-Protéine C réactive, vitesse de sédimentation,

- Bilan rénal et hépatique.

## **VII-LA PRISE EN CHARGE**

Les recommandations actuelles sont en faveur d'une prise en charge dans des hôpitaux spécialisés et dédiés, associant neuroréanimation et neuroradiologie : Ce sont les unités neurovasculaires; plus rentables au plan médico-économique [55]. Il n'en demeure pas moins que l'unité de réanimation polyvalente offre une garantie de compétence pour la prise en charge des défaillances extra cérébrales [55].

Quelque soit le modèle, cette prise en charge comporte des mesures générales de réanimation et des mesures spécifiques de la pathologie cérébrale.

### **VII-1-Les mesures générales**

Ce sont des mesures thérapeutiques communes aux AVC dont l'objectif est de prévenir ou traiter les ACSOS et l'hypertension intracrânienne.

#### **VII-1-1-Etablir les grandes fonctions vitales**

- **Assurer en priorité une hématose correcte et une stabilisation hémodynamique.**

Chez le patient cérébro-lésé avec un mauvais état de conscience, l'hypoventilation est fréquente. Il faut donc assurer un contrôle des voies aériennes, une oxygénation efficace et une ventilation adaptée (car une hyperventilation entraîne une hypocapnie délétère pour la zone de bas débit). Une oxygénation est envisagée en cas d'insuffisance respiratoire réversible (2-4 l d'O<sub>2</sub>/mn).

Une hypotension (<120 / 80 mmHg) doit être évitée. Elle pourra être corrigée par une expansion volumique et/ ou par administration d'amines vasopressives.

Il convient de respecter l'hypertension artérielle contemporaine à la phase aiguë d'un AVC ischémique ou d'une hémorragie cérébrale (permettre un débit acceptable dans une zone où l'autorégulation est abolie) [55]. Des valeurs très élevées devront être confirmées par des mesures répétées et corrigées (>200-220 mmHg de Pression artérielle systolique ou 120 mmHg de Pression artérielle diastolique pour les AVC ischémiques, > 180/105 mmHg pour les AVC hémorragiques). La réduction de la pression artérielle ne doit pas être brutale. Les Inhibiteurs calciques, les bêtabloquants, les IEC et les dérivés nitrés sont utilisés. En cas de pression artérielle diastolique élevée de façon isolée, l'utilisation de nitroprussiate de sodium est de règle.

Par ailleurs, ce traitement pourra être immédiatement instauré en cas d'AVC associé à une insuffisance cardiaque, une dissection aortique, un infarctus du myocarde, une insuffisance rénale aiguë, une thrombolyse ou une héparinothérapie intraveineuse.

- **L'état Neurologique est surveillé par une échelle neurologique validée** (Score de Glasgow).
- **La restauration d'un rythme cardiaque normal** par cardioversion médicamenteuse, moyen électrique ou pacemaker sera envisagée en cas de perte ou surcharge volumique en collaboration avec le cardiologue.
- **Une hyperglycémie >10 mmol/l est corrigée** par une insuline d'action rapide (4-8 UI sous-cutanée).

➤ **L'hyperthermie** est source de mauvais pronostic par plusieurs mécanismes : accroissement des besoins métaboliques, de la libération des neurotransmetteurs et de la production de radicaux libres à effets délétères. En cas d'hyperthermie, la cause est recherchée et des traitements antipyrétiques de type paracétamol sont introduits précocement ( $>37,5^{\circ}\text{C}$ ). En cas d'infection bactérienne, l'on a recours aux antibiotiques en sachant que la lévofloxacine peut être délétère à la phase aiguë d'un infarctus cérébral.

➤ **La neurosédation** est une analgésie sédation permettant d'obtenir un sommeil aussi profond que le sommeil paradoxal au moyen de drogues anesthésiques ou non ; le but étant de baisser la consommation cérébrale en oxygène et minimiser la souffrance cérébrale. Son introduction tient compte de l'état neurologique initial.

Des analgésiques tels que le Fentanyl ou la morphine sont associés à des hypnosédatifs comme le Midazolam (ou le diazépam) et des anesthésiques tels que le Propofol dans des protocoles adaptés aux objectifs thérapeutiques.

➤ **La prise en charge de l'Hypertension intracrânienne** vise à prévenir des complications majeures telles que l'ischémie globale ou l'engagement des structures parenchymateuses. Elle part d'un monitoring efficace de la Pression intracrânienne (PIC) et passe par la détection la plus efficace possible des mécanismes d'une quelconque élévation des chiffres. Il s'agira selon le cas d'une approche médicale ou chirurgicale :

-Traitement médical : osmothérapie au mannitol 20% ou au sérum salé hypertonique.



-Traitement chirurgical : craniectomie décompressive, drainage du LCS ou de l'hématome.

### **VII-1-2-L'alimentation et la réhydratation**

S'il y a impossibilité de déglutir après 72 heures, il faut penser à mettre en place une sonde nasogastrique. Cela pourra être envisagé plus tôt en cas de nécessité de médication entérale.

L'équilibre hydro électrolytique doit être conservé car une déshydratation avec augmentation de l'hématocrite entraîne une augmentation de la viscosité sanguine quand une hyperhydratation est à risque d'œdème cérébral.

Une réanimation simple au sérum physiologique dans des proportions de 1500 à 2000 ml est à adapter au risque d'œdème et à l'état hydro électrolytique.

### **VII-1-3-Le nursing**

Le malade est positionné en décubitus dorsal à plat sur un matelas anti escarres. Le lever précoce, les soins de prévention des escarres et l'hygiène bucco-dentaire sont à assurer.

### **VII-1-4-La Kinésithérapie**

Rapidement, il faut mettre en place un programme de réhabilitation et de mobilisation précoce pour améliorer la perception d'un membre paralysé.

### **VII-2-Les traitements spécifiques**

Il convient de préciser que l'institution d'un traitement spécifique ne doit être réalisée qu'au vu d'un scanner ou d'une IRM, qui permettra

de distinguer formellement un mécanisme ischémique d'une hémorragie intra parenchymateuse ou sous-arachnoïdienne (méningée).

### **VII-2-1-L'AVC ischémique**

#### **VII-2-1-1-La thrombolyse**

La thrombolyse par **r-tPA** (Alteplase) est un traitement largement admis [34]. Son efficacité est aujourd'hui prouvée dans une fenêtre thérapeutique de 3 heures, le bénéfice existant tout au moins jusqu'à 4 heures 30 minutes après le début des signes cliniques [34].

Cette approche thérapeutique permet une récupération complète, plus fréquente et diminue la mortalité. Sa marge de manœuvre est étroite (risque potentiel d'hémorragie intracrânienne) et suggère son utilisation en milieu spécialisé.

**Dose indicative : 0,9 mg/kg intraveineuse ou Intra artérielle pendant 60 minutes.**

La thrombolyse intra artérielle peut être associée à une exérèse in situ du caillot dans les thromboses vertébrobasilaires (envisageable jusqu'à 6 heures après le début des signes cliniques) [27].

La thrombolyse est contre-indiquée chez les patients à haut risque hémorragique : Ulcère gastroduodéal, traitement anticoagulant, thrombopénie  $< 100000 / \text{mm}^3$ , Tension artérielle  $> 200/120$  mmHg etc.

### **VII-2-1-2-Les traitements anticoagulants et antiplaquettaires**

L'anti coagulation est indiquée en cas d'origine cardio-embolique (fibrillation auriculaire, thrombus intra-cavitaire, insuffisance cardiaque, certaines valvuloplasties) et pour certains cas d'origine non cardiaque (dissection carotidienne, thrombophilie etc.). Elle est aussi proposée aux patients qui présentent une contre-indication au traitement par fibrinolyse, à une dose souvent inférieure à la dose curative du fait du risque de saignement après un AVC ischémique. Les héparines de bas poids moléculaire sont utilisées avec relais par des antivitamines K, de faibles doses d'acide acétylsalicylique (aspirine 100-300mg) ou acétylsalicylate de lysine (100mg).

En cas d'infarctus de moindre importance, les antiplaquettaires se présentent aussi comme des alternatives à l'héparinothérapie.

### **VII-2-1-3-La neuroprotection**

C'est une méthode thérapeutique dont le but est de bloquer le plus rapidement et le plus efficacement possible la cascade de réaction aboutissant à la mort neuronale. De nombreuses stratégies thérapeutiques ont été développées et tiennent pour préalable la connaissance des mécanismes de la cascade ischémique. **Le piracetam** (modulation allostérique des récepteurs NMDA), **la citicoline** (mécanisme complexe entraînant réduction de libération de glutamate et biosynthèse d'amines biogènes) et **le magnésium** (blocage des récepteurs NMDA) sont utilisés [55, 61].

### **VII-2-2-L'AVC hémorragique**

L'objectif tensionnel est ramené à 130 mmHg de tension artérielle moyenne (**American heart association, 1999**).

### **VII-2-2-1-Hémorragies méningées**

Elles relèvent d'anévrismes. Il existe 2 approches thérapeutiques :

- Embolisation par radiothérapie
- Pose de clips par chirurgie

### **VII-2-2-2-Autres hémorragies**

- Approche médicale : Hémostatiques en phase aiguë (facteur VII recombinant)
- Approches chirurgicales : Drainage de l'hématome, volet décompressif ou dérivation ventriculaire.

## **VIII-EVOLUTION ET PRONOSTIC**

Après un AVC, 20% des patients décèdent au premier mois ; parmi les survivants, 50% garderont des séquelles plus ou moins handicapantes au nombre desquels 25% resteront dépendants. Le premier des facteurs pronostiques sur lequel tous les efforts de santé publique doivent porter est la précocité des soins. Ce pronostic est vital et fonctionnel [82].

- **Les facteurs de mauvais pronostic vital:** la perte de conscience initiale ou prolongée, le score de Glasgow bas (GSC<9), les chiffres élevés de tension artérielle diastolique, l'hyperthermie, le signe de Babinski, la mydriase, la nature hémorragique de l'AVC, le volume lésionnel, la présence de signe radiologique d'œdème péri lésionnel, d'effet de masse sur la ligne médiane et d'engagement sont corrélés avec une mortalité élevée. La survenue de complications médicales est aussi un facteur de mauvais pronostic vital [18].

- **Les facteurs de mauvais pronostic fonctionnel** : l'âge avancé, l'état de dépendance antérieur, les antécédents d'AVC, la perte de conscience prolongée, le score de Glasgow bas, la survenue de crises épileptiques, la nature ischémique de l'AVC, les signes radiologiques de leucoaréose et d'atrophie cérébrale, ainsi que les complications infectieuses et la dépression annoncent des séquelles fonctionnelles. La rééducation motrice instituée précocement permet quant à elle de réduire la fréquence de ces séquelles [18].

La prise en charge adéquate des AVC passe par une disponibilité optimale en médicaments dont les études de consommation contribuent à la bonne connaissance.

**CHAPITRE II :**  
**METHODES D'ETUDE DE LA CONSOMMATION**  
**PHARMACEUTIQUE**

La surveillance de la consommation des médicaments est nécessaire pour l'évaluation des interventions visant à améliorer leur usage. Pour suivre la consommation des médicaments, l'on a recours à des **méthodes d'étude de consommation pharmaceutique**.

### **I-Intérêts des études de consommation des médicaments**

Les études de consommation des médicaments contribuent à une meilleure connaissance des besoins réels des patients. Elles permettent d'assurer une gestion efficace des stocks pour éviter le gaspillage et assurer la continuité de l'approvisionnement. En même temps qu'elles permettent de quantifier l'usage actuel des médicaments et d'en estimer la demande future, elles aident à la détection d'éventuels mésusages (sous consommation, surconsommation, prescriptions inadéquates...) et participent à l'amélioration de la qualité des soins [59].

### **II-Les méthodes d'évaluation de la consommation des médicaments à l'hôpital**

Les méthodes d'évaluation de l'utilisation des médicaments sont fondées sur l'observation des pratiques de prescription et/ou d'utilisation de médicaments. Elles permettent de relier l'utilisation d'un ou de plusieurs médicaments à la prise en charge thérapeutique d'une pathologie. Plusieurs méthodes existent et constituent des outils puissants pour mesurer et identifier les problèmes liés à la consommation des médicaments [59]. Aucune étude ne conclut à une supériorité d'une méthode par rapport à une autre. Cependant chacune présente des avantages et des inconvénients.

Le tableau V présente une description des principales méthodes de suivi de l'utilisation des médicaments, avec leurs avantages et leurs inconvénients.

**Tableau V** : Description des méthodes de suivi de l'utilisation du médicament [2]

| METHODE  | DESCRIPTION   | AVANTAGES  | INCONVENIENTS   |
|--|---|--|---|
| <b>Analyse descriptive</b>   | Observation rétrospective ou prospective de dossiers-patients afin de recueillir des données cliniques et de consommation.  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Permet une vue d'ensemble clinique d'une thérapie émergente.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Requiert temps et ressources humaines.</li> <li>• Validité externe très limitée.</li> <li>• Sans comparaison avec des critères objectifs.</li> </ul>   |
| <b>Revue d'utilisation de médicaments</b>                                  | Observation rétrospective ou prospective de dossiers-patients afin de recueillir des données cliniques et de consommation. Comparaison avec des critères objectifs d'utilisation optimale (souvent définis par un consensus d'experts).   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Permet une vue d'ensemble d'une thérapie selon des critères objectifs.</li> <li>• Bonne validité interne et externe si les bonnes pratiques de revue d'utilisation sont respectées</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Requiert davantage de temps, de ressources humaines et informationnelles que l'analyse descriptive.</li> </ul>   |
| <b>Profil de consommation de médicaments exprimés sous forme de ratios</b> | <p>À partir de logiciels d'approvisionnement et de gestion du dossier pharmacologique, extraction rétrospective de données permettant le calcul de ratios par établissement, programme clientèle, unité de soins, classe thérapeutique, médicaments, etc.</p> <p>Numérateurs possibles : coût, quantité, nombre d'unités (p. ex., mg), nombre de jours de traitement.</p> <p>Dénominateurs possibles : unité de séjour (p. ex., admission, jour-présence, visite, traitement), unité d'organisation de soins (p. ex., lit, unité de soins), unité de prescripteur (p. ex., médecin, résident). Cette méthode comprend le calcul de proportions d'utilisateurs traités avec un médicament ou une classe de médicaments, incluant le concept ATC/DDD.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Permet une vue d'ensemble d'une thérapie émergente selon deux variables.</li> <li>• Économique.</li> <li>• Bonne validité interne pour comparaisons dans le temps.</li> </ul>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Requiert davantage de temps que la précédente méthode en l'absence d'informatisation.</li> <li>• Les ratios calculés prennent difficilement en compte la nature des clientèles traitées.</li> <li>• Il faut interpréter avec prudence ces ratios qui ne traduisent pas les glissements thérapeutiques.</li> <li>• Validité externe variable (différences observées entre les systèmes d'information).</li> </ul> |

Les analyses descriptives, les revues d'utilisation et les profils de consommation constituent des méthodes adéquates de mesure de l'utilisation de médicaments bien qu'ils requièrent beaucoup de temps, de ressources humaines et informationnelles [30].



Les données de consommation pharmaceutique peuvent être utilisées pour effectuer une analyse ABC, une analyse VEN ou pour l'utilisation des doses définies journalières (DDD) dans des analyses [59].

### **II-1-La méthode ABC**

La méthode « ABC » est une méthode utilisée par les gestionnaires pour le classement des produits achetés afin d'identifier les priorités. Elle consiste à classer les médicaments par ordre décroissant des achats en trois catégories. La catégorie **A** comprend un petit nombre de médicaments qui représentent une grande part du montant total d'achat consacré aux médicaments. La catégorie **C** comprend un grand nombre de médicaments qui représentent une petite part de la valeur totale allouée à l'achat des médicaments. Quant à **B**, c'est la catégorie intermédiaire.

Réduire les coûts des médicaments de la catégorie A est la priorité.

Le tableau VI présente un exemple de répartition en catégories ABC de médicaments achetés par l'hôpital de Mahosot en République démocratique populaire du Laos.

**Tableau VI**: Classement ABC des médicaments achetés par l'hôpital de Mahosot, République démocratique populaire du Laos

| Classement | Nombre de médicaments | Pourcentage du nombre total de médicaments | Pourcentage des dépenses |
|------------|-----------------------|--|--------------------------|
| A          | 24                    | 14   | 70                       |
| B          | 37                    | 23   | 20                       |
| C          | 102                   | 63   | 10                       |

## **II-2-La classification VEN**

La classification VEN (vital, essentiel, non-essentiel) est la plus connue dans la perspective d'établissement de la liste des médicaments dont il ne faut jamais manquer dans une bonne gestion pharmaceutique. Elle organise l'approvisionnement en priorité selon le critère du risque vital.

Les médicaments Vitaux sont ceux qui peuvent sauver des vies, ceux dont le traitement ne doit pas être arrêté, ou ceux qui font partie de la sélection de base des services de santé.

Les médicaments Essentiels (au sens de la classification VEN) sont efficaces contre des formes de maladies moins graves mais néanmoins répandues.

Quant aux médicaments Non-essentiels, ils sont utilisés pour des maladies bénignes ou sont d'une efficacité douteuse ou d'un coût élevé pour leurs avantages thérapeutiques.

## **II-3-La méthode ATC/DDD**

Le suivi quantitatif de la consommation des médicaments à l'hôpital est sans doute l'approche la plus fréquente et la plus routinière. Ce type de suivi recourt le plus généralement à une méthodologie dite "ATC/DDD".

### **II-3-1-L'historique du système ATC/DDD**

Le système ATC/DDD a été développé dans les années 70 par l'European Pharmaceutical market Research Association (EPhMRA) en Norvège. Il s'agissait de l'Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification. Cette classification a été améliorée au cours du temps pour aboutir au système ATC/DDD. La DDD est une abréviation de "Defined Daily Dose" ou "Dose Définie Journalière". Elle représente une unité de mesure utile dans le domaine d'évaluation et du suivi de la consommation des médicaments [1].

Le système ATC/DDD a été recommandé à partir de 1981 par l’OMS (Regional Office for Europe) pour les études internationales [80]. Il a été aussi reconnu en 1996 par l’OMS Genève comme standard international pour les études dans le domaine de l’utilisation des médicaments [80].

### **II-3-2-La classification ATC**

Le code ATC est un code en 7 éléments (lettres et chiffres) spécifique à une indication thérapeutique d’un principe actif déterminé (ou à une association déterminée de principes actifs), et qui indique sa place dans la classification ATC [1].

Dans le système ATC, les médicaments sont divisés en plusieurs groupes selon l’organe ou le système sur lequel ils agissent, et selon leurs propriétés chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques. Le premier niveau concerne la classification des médicaments selon l’organe ou le système sur lequel ils agissent. Il est composé de 14 groupes qui sont :

- A : Appareil digestif et métabolisme
- B : Sang et organes hématopoïétiques
- C : Système Cardio-vasculaire
- D : Dermatologie
- G : Système Génito-urinaire et hormones sexuelles
- H : Préparations systémiques hormonales, à l’exception des hormones sexuelles et de l’insuline
- J : Anti-infectieux à usage systémique
- L : Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs
- M : Système musculo-squelettique
- N : Système nerveux
- P : Produits antiparasitaires, insecticides et révulsifs
- R : Système respiratoire

- S : Organes sensoriels
- V : Divers

Chaque groupe du premier niveau est subdivisé au deuxième niveau en sous-groupes thérapeutiques. Chaque groupe du deuxième niveau est subdivisé au troisième niveau en sous-groupes pharmacologiques. Chaque groupe du troisième niveau est subdivisé au quatrième niveau en groupes chimiques. Chaque groupe du quatrième niveau est subdivisé au cinquième niveau en substances chimiques [1, 80]. Le code ATC a la forme générale suivante (où L représente une lettre et C un chiffre):

**LCCLLCC**

Exemple: **H 02 A B 04** Methylprednisolone

- Niveau 1 organe ou système **H**= Préparations hormonales systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et insulines
- Niveau 2 sous-groupe thérapeutique **H 02**= Corticostéroïdes pour usage systémique
- Niveau 3 sous-groupe pharmacologique **H 02 A**= Corticostéroïdes seuls pour usage systémique
- Niveau 4 groupe chimique **H 02 A B**= Glucocorticoïdes
- Niveau 5 substance chimique **H 02 A B 04**= Methylprednisolone.

Le code ATC est attribué à un médicament en fonction de la principale indication du principe actif (ou de l'association de principes actifs).

### **II-3-3-La DDD**

#### **➤ La définition**

DDD est l'acronyme de l'expression anglaise *defined daily dose* ou littéralement, dose journalière définie. Elle correspond à " la posologie quotidienne de référence nécessaire pour traiter un adulte de 70kg dans l'indication principale du médicament "[1, 80, 81]. La DDD tient compte de la voie d'administration liée à la forme pharmaceutique [80].

#### **➤ Le calcul de la DDD**

Le système ATC/DDD permet de calculer différentes proportions [1, 81]:

- Nombre de DDD pour 1000 patients par jour, qui est estimé par le nombre de DDD pour 1000 journées d'hospitalisations;
- Nombre de DDD par 100 patients-lits;
- Nombre de DDD par jour par 1 000 habitants;
- Nombre de DDD par année par consommateur;
- Nombre de DDD par année par habitant;
- Nombre de DDD par année par consommateur potentiel;
- Nombre de DDD par jour de traitement par consommateur pour une indication donnée.

**DEUXIEME PARTIE :  
ETUDE EXPERIMENTALE**

***CHAPITRE I :***  
***MATERIEL ET METHODES***

## **I-MATERIEL**

### **I-1-Type d'étude**

Il s'agissait d'une étude rétrospective à visée descriptive.

### **I-2-Cadre d'étude**

Cette étude initiée par le service de pharmacie hospitalière du CHU de Yopougon a été conduite au sein du service d'anesthésie-réanimation du même hôpital ; service polyvalent qui a bénéficié d'une rénovation ayant nécessité sa fermeture de mars 2007 à juillet 2008. A l'occasion de sa réouverture, il a bénéficié d'une dotation en matériel médical (un scope, un respirateur, un aspirateur, un lit de réanimation et un matelas anti-escarre) et de l'implantation d'une pharmacie annexe. Il a 12 lits fonctionnels repartis dans 8 box. Les patients y sont admis après le règlement d'une caution de 200.000 FCFA dont 120.000 FCFA sont réservés aux frais de pharmacie. Une fois le malade admis, un dossier pharmaceutique permettant l'enregistrement de sa consommation en médicaments, solutés et dispositifs médicaux est créé et quotidiennement renseigné à l'aide du logiciel SAARI SAGE Version 14.

### **I-3-Période d'étude**

L'étude s'est effectuée sur une période de deux (02) ans allant de juillet 2008 à juillet 2010.

### **I-4-Population d'étude et Critères d'inclusion des patients**

Notre travail portait sur les patients pris en charge dans le service d'anesthésie-réanimation du CHU de Yopougon pour accident vasculaire cérébral sur la base du diagnostic clinique de sortie.

Durant la période d'étude, a été inclus tout patient régulièrement admis dans le service pour prise en charge d'AVC confirmé par la tomодensitométrie



et dont les dossiers complets faisaient mention des données ci-dessous ;  
requis pour la réalisation de notre étude et collectées à cet effet.

➤ **données socio démographiques,**

- le numéro d'identification,
- l'âge,
- le sexe,
- le délai d'admission en réanimation

➤ **données cliniques**

- le statut tomodensitométrique,
- la date d'admission au service d'anesthésie-réanimation,
- la date de sortie du service d'anesthésie-réanimation,
- le score de gravité à l'admission (Glasgow),
- les comorbidités et facteurs de risque d'AVC

➤ **données de consommation et dépense pharmaceutiques**

- la désignation des médicaments utilisés (Dosage des principes actifs inclus),
- la dose totale de principe actif prescrite
- les quantités de dispositifs médicaux et de solutés utilisés,
- les prix de vente des produits pharmaceutiques.

### **I-5-Sources de données**

- Ordonnances-factures des patients obtenues grâce au logiciel SAARI SAGE version14,
- Dossiers médicaux,
- Registre du surveillant du service d'anesthésie-réanimation,
- Registre de garde des internes du service d'anesthésie-réanimation.

La fiabilisation des informations a été effectuée par la confrontation des données recueillies au niveau des différentes sources de données.

## **II-METHODES**

L'admission dans le service de réanimation est établie par les médecins anesthésistes-réanimateurs sur la base de l'évaluation des critères de gravité.

Chaque jour, après la visite de l'équipe médicale au lit des malades, les ordonnances sont prescrites et acheminées à l'unité pharmaceutique. Au niveau de la pharmacie, après contrôle et analyse des ordonnances, la délivrance des produits se fait de façon journalière individualisée et nominative (DJIN). Ce qui permet de suivre la consommation et l'utilisation des médicaments. A la fin d'une journée d'activité de prescription, le récapitulatif des produits pharmaceutiques délivrés aux patients est édité à partir du logiciel commercial sous la forme d'une facture et d'un relevé de compte tiers qui présente les dépenses pharmaceutiques journalières. A la fin du séjour d'hospitalisation d'un patient, un "cadencier client" généré par le logiciel de gestion commerciale fait ressortir le récapitulatif des dépenses journalières et totale du séjour.

A partir des sources de données susmentionnées, différents paramètres ont été évalués.

## **II-1-les caractéristiques sociodémographiques**

L'âge moyen de la population d'étude et le sex-ratio ont été déterminés.

## **II-2-les caractéristiques de morbidité de la population**

La fréquence relative des AVC pendant la période d'étude, le nombre de journées d'hospitalisation et la durée moyenne de séjour (DMS) ont été déterminés. Une répartition des patients en fonction du délai d'admission après les premiers signes cliniques, du score de Glasgow à l'admission, du type d'AVC et des facteurs de risque cardiovasculaire a été également effectuée.

## **II-3-le profil de consommation des médicaments**

La méthode ATC-DDD a été exploitée. L'outil de base dans ce système est la dose définie journalière (DDJ) ou Defined Daily Dose (DDD). Les valeurs de DDD utilisées dans le cadre de notre travail ont été celles publiées par l'OMS en 2009.

Ce système a permis de déterminer :

- ***La Quantité totale (Q) de médicaments consommés***

Elle correspond à la quantité totale d'un principe actif (PA) prescrit sur la période d'étude. Pour chaque patient, nous avons déterminé la quantité (q) du PA prescrite pendant son séjour. Elle est exprimée en gramme et obtenue en multipliant le dosage (d) du médicament par le nombre d'unités du PA prescrit.

$$q = d \times \text{nombre d'unités}$$

La quantité totale d'un PA ( $Q_{(PA)}$ ) prescrit sur la période d'étude est obtenue en faisant la somme des quantités ( $q$ ) de ce PA prescrit à chaque patient.

$$Q_{(PA)} = \sum q_i$$

▪ ***Le nombre de journées de traitement évaluées (JTE)***

Le nombre de journées de traitement évaluées (JTE) correspond au nombre de DDD administrées durant la période donnée. Il est obtenu selon la formule suivante:

$$JTE = \frac{Q}{DDD}$$

Avec

**Q** = quantité en gramme de médicaments consommés.

**DDD** = Defined Daily Dose

▪ ***Le taux de pénétration (TP)***

Le taux de pénétration est obtenu en rapportant le nombre de DDD administrées durant une période au nombre de journées d'hospitalisation pendant la même période. Un avantage de ce mode d'expression est d'être sans dimension. Il constitue un référentiel intéressant de l'utilisation des médicaments permettant aux praticiens d'analyser les prescriptions de médicaments instaurées dans leur service, dans la prise en charge d'une pathologie donnée et également de les interpréter en fonction de l'écologie bactérienne connue au sein

de leur service pour les antibiotiques. Pour le pharmacien hospitalier, ce taux peut servir à la fois à suivre, contrôler et analyser en permanence les prescriptions de médicaments.

Pour faciliter les comparaisons d'un établissement à un autre, le chiffre obtenu est rapporté à 1000 journées d'hospitalisation.

$$TP = \frac{JTE}{JH} \times 1000$$

Avec

**TP** = taux de pénétration

**JH** = nombre de journées d'hospitalisation, obtenu en faisant la somme des durées de séjour.

### **Interprétation**

Ce paramètre permet d'apprécier la densité de prescription en termes de DDD. Plus les valeurs sont élevées, plus elles traduisent une pression importante d'utilisation d'un médicament ou d'une famille de médicament pour le traitement d'une pathologie donnée ; Ce paramètre peut également servir à apprécier le niveau général de « compliance » des pratiques thérapeutiques avec les recommandations des conférences de consensus de groupes d'experts. Dans notre étude, le taux de pénétration a surtout servi d'indicateur pour identifier les molécules les plus prescrites et partant les groupes pharmacologiques les plus sollicités et les organes ou systèmes les plus ciblés dans la prise en charge des AVC.

▪ *L'index DU90%(Drug utilisation 90%) et le Profil DU90%*

Le profil DU90% est une représentation qui fait apparaître le nombre (index DU90%) et la dénomination des médicaments constituant 90% de la consommation en médicaments. Cette représentation permet donc de visualiser et d'identifier les médicaments les plus demandés pour la prise en charge d'une pathologie ou dans un service clinique.

Il est obtenu en calculant dans un premier temps le taux de pénétration pour chacune des molécules prescrites. Les valeurs de taux de pénétration sont ensuite rangées par ordre décroissant et les pourcentages correspondants sont déterminés. Un cumul est enfin effectué à partir de ces pourcentages par ordre des valeurs les plus élevées vers les moins élevées. Le nombre de molécules pour lesquelles ce cumul est égal à 90% représente la DU 90%.

### **Interprétation**

Il n'existe pas de valeur normative pour procéder à des comparaisons de profils DU90% de services différents exerçant les mêmes spécialités. Cependant, dans l'analyse des index DU90%, la prise en compte du paramètre : « existence ou non de protocole » peut également permettre de rendre compte du niveau de leur application ou du niveau général de « compliance » des pratiques thérapeutiques avec les recommandations des conférences de consensus de groupes d'experts. Dans ce contexte, un faible index DU90% est souvent considéré comme le corollaire d'une pratique homogène liée le plus souvent à l'existence et au respect de protocoles de soins dans le service concerné. A l'inverse, une valeur élevée de l'index DU90% pourrait être en relation avec des pratiques hétérogènes, surtout lorsque ce dernier met en évidence plusieurs médicaments d'une même famille thérapeutique.

Le profil DU 90% est donc un outil de caractérisation des habitudes de prescription d'un service, et qui par ailleurs permet d'en identifier les besoins les plus utiles en médicaments dans la prise en charge d'une pathologie.

#### **II-4-le coût des produits pharmaceutiques**

Les coûts pharmaceutiques engendrés dans la prise en charge ont été déterminés. Ces coûts ne prennent pas en compte ceux liés à la consommation d'intrants dans la réalisation des examens paracliniques.

##### **▪ *Le coût total de séjour d'un patient***

La dépense pharmaceutique totale engendrée pendant le séjour d'un patient est la somme des coûts des pôles de consommation des produits pharmaceutiques que constituent les médicaments, les solutés ainsi que les dispositifs médicaux.

$$C_{TOT} = C_{DM} + C_{SO} + C_{MED}$$

##### **▪ *Le coût moyen global de séjour ( $C_{MG}$ )***

Le coût moyen global de séjour d'un patient est le cumul du coût total de séjour de chaque patient divisé par le nombre de patients.

$$C_{MG} = \sum C_{TOT} / \text{Nbre de patients}$$

▪ ***Le coût moyen journalier ( $C_{MJ}$ ) d'un patient***

Le coût moyen journalier d'un patient est obtenu en divisant le coût moyen global par la durée moyenne de séjour.

$$C_{MJ} = C_{MG} / DMS$$

Le prix de vente des articles a été le prix d'achat chez les différents fournisseurs majoré de dix pourcent.

▪ ***L'index DC90%(Drug cost 90%) et le profil DC90%***

Le profil DC90% est une illustration qui fait ressortir le nombre (index DC90%) et la dénomination des médicaments dont la consommation en termes de coût constitue 90% des dépenses en médicaments pour la prise en charge d'une ou plusieurs pathologie(s). L'index DC90% représente le nombre des molécules les plus coûteuses et est obtenu en calculant dans un premier temps le coût total de prescription pour chacune des molécules consommées. Les valeurs de coûts sont ensuite rangées par ordre décroissant et les pourcentages correspondants sont déterminés. Un cumul est enfin effectué à partir de ces pourcentages par ordre des valeurs les plus élevées vers les moins élevées. Le nombre de molécules pour lesquelles ce cumul est égal à 90% représente la DC 90%. Ces molécules peuvent être la cible d'interventions visant à réduire les coûts pharmaceutiques.



▪ *L'identification des catégories de médicaments influençant les dépenses pharmaceutiques*

Elle a été obtenue par croisement des profils DU90% et DC90%. Cette comparaison permet d'isoler 3 catégories de médicaments :

-la première regroupe des médicaments retrouvés dans chacun des deux profils. Ce sont des médicaments fréquemment prescrits qui augmentent fortement les coûts de prescription.

-La seconde est un groupe de médicaments présents dans le profil DU90% et absents du profil DC90%. Ces médicaments fréquemment prescrits ont un impact mineur sur les coûts de prescription.

-La dernière catégorie de médicaments est un groupe de médicaments absents du profil DU90% et présents au niveau du profil DC90%. Ce sont des médicaments peu prescrits qui impactent significativement les coûts de prescription.

### **Interprétation**

Le croisement de deux profils de médicaments constituant l'essentiel des prescriptions pour les uns et l'essentiel des coûts de prescription pour les autres, est un outil dont l'exploitation participe à l'identification des pôles d'intervention pour l'amélioration du couple disponibilité- accessibilité.

Ainsi, les médicaments les plus fréquemment prescrits (**catégories 1 et 2**) sont perçus comme des priorités d'approvisionnement pour les équipes pharmaceutiques. Plus spécifiquement, les médicaments de la **catégorie 1**, en raison de la fréquence de leur prescription et de leur coût pourraient être la cible de mécanismes de subventions intégrés dans la politique sociale de l'hôpital pour diminuer significativement le coût de la prise en charge des AVC. Relativement aux médicaments de la **catégorie 3** de prescription peu fréquente mais dont le coût est élevé, leur place dans la prise en charge des AVC en

réanimation doit faire l'objet de rapprochement entre les équipes médicales et pharmaceutiques pour envisager :

- la prévention en amont de leur utilisation,
- leur substitution éventuelle par des équivalents thérapeutiques moins onéreux tout en conservant l'intérêt pour le patient,
- la mise en place de protocoles thérapeutiques stricts pour leur utilisation (l'exemple des antibiotiques).

### **II-5-Traitement et analyse des données**

Le traitement des données a été réalisé grâce au système d'exploitation Windows 7 ; avec le logiciel tableur Microsoft Office Excel 2007 et le logiciel de gestion SAARI SAGE version 14

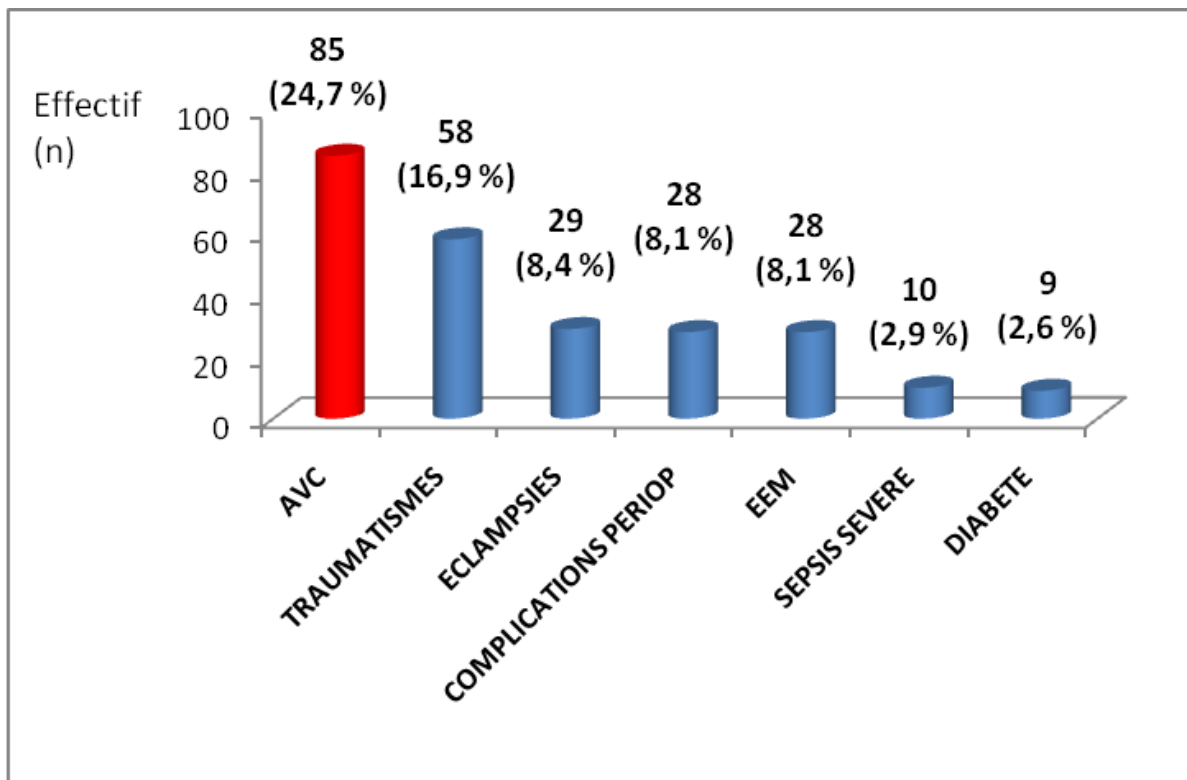
***CHAPITRE II :***  
***RESULTATS***

Les résultats ci-dessous décrivent tour à tour les paramètres sociodémographiques et cliniques de notre population d'étude ainsi que les données de consommation médicamenteuse et les coûts qui y sont associés.

## I-DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES

### I-1-Fréquence des pathologies rencontrées

La figure 9 présente les pathologies les plus observées.



**Figure 9** : Pathologies les plus rencontrées au SRPV

EEM : Encéphalites, Encephalo-méningites et méningites

Sur 344 patients admis au Service de réanimation polyvalente, l'AVC (85 cas : 24,7 %) a été de loin le premier motif d'admission. Il est suivi des pathologies traumatiques, et à un degré moindre des éclampsies et des complications péri opératoires.

## **I-2-Caractéristiques sociodémographiques**

Sur les quatre vingt cinq (85) cas d'AVC observés, soixante-dix-sept (77) ont été éligibles à notre étude sur la base des critères d'inclusion. Le tableau VI résume les caractéristiques sociodémographiques.

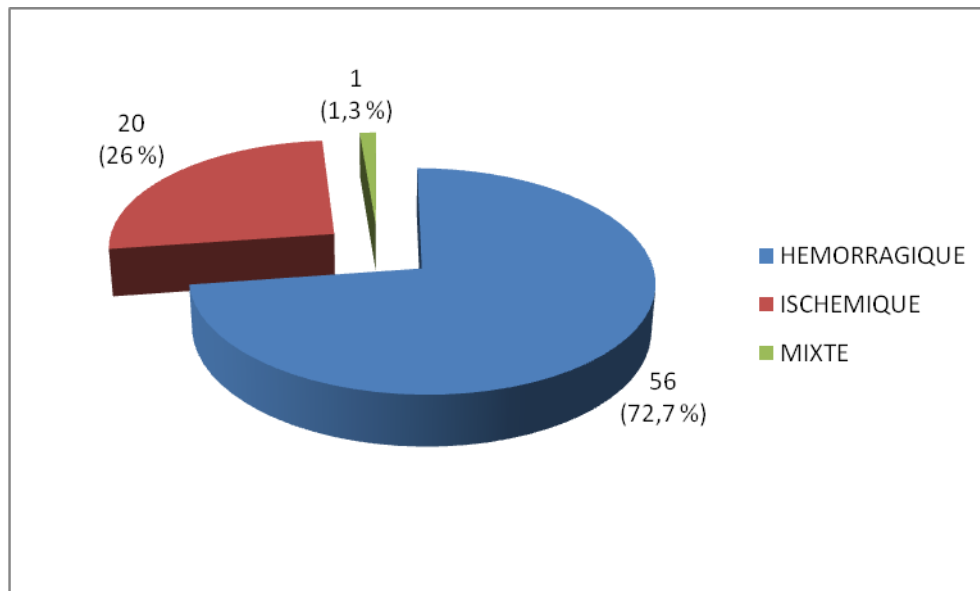
**Tableau VII** : Caractéristiques sociodémographiques

| <b>Caractéristiques</b>               | <b>Valeurs associées</b> |
|---------------------------------------|--------------------------|
| Sex-ratio                             | 1,26                     |
| âge moyen (extrêmes : 27 et 85 ans)   | 59,63±13,1               |
| Nombre de journées d'hospitalisation* | 878                      |
| Durée moyenne de séjour (jours)       | 11,58 ± 10,68            |

\*somme des durées de séjours de tous les patients inclus.

### I-3-Paramètres de morbidité

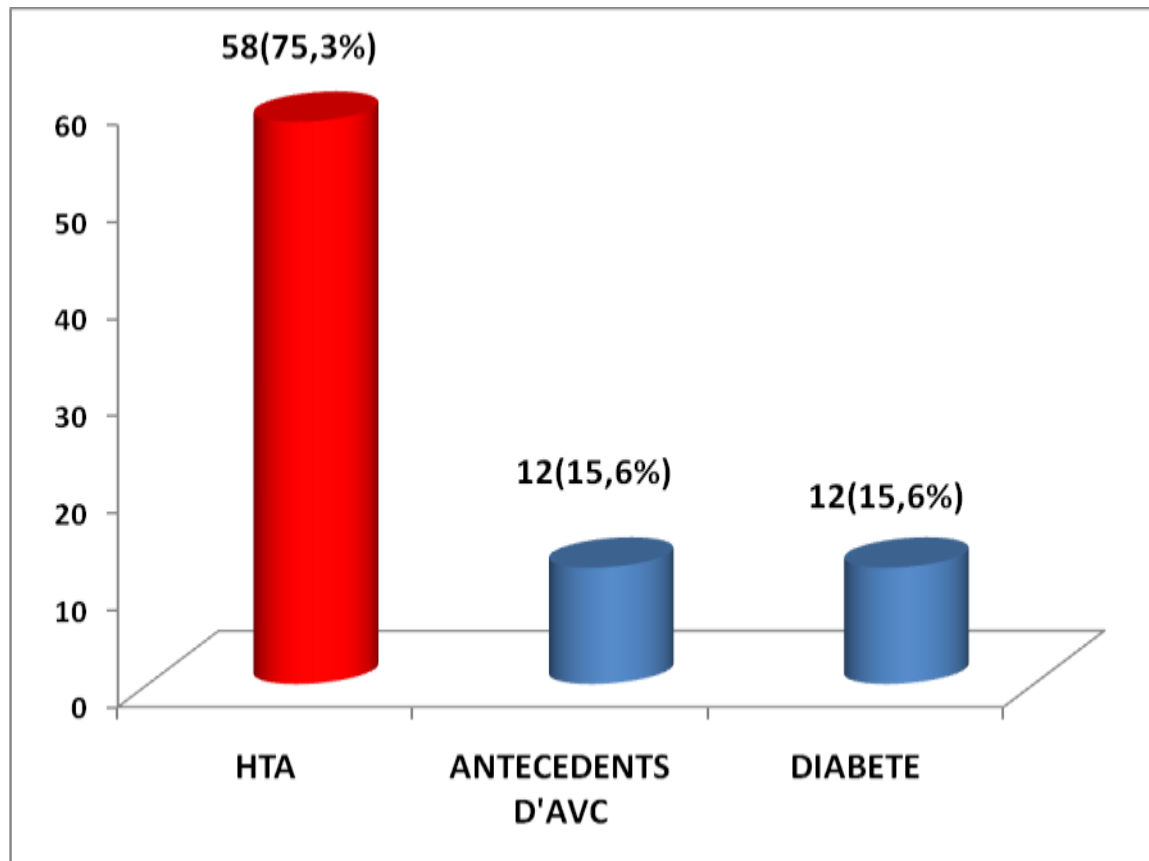
La figure 10 présente le type d'AVC observé chez les patients.



**Figure 10** : Répartition des patients selon le type d'AVC

L'AVC hémorragique était de loin la forme d'AVC prédominante (56 cas ; 72,7%)

La figure 11 présente les facteurs de risques cardiovasculaires fréquemment retrouvés chez les patients.



**Figure 11** : Facteurs de risques cardiovasculaires fréquemment rencontrés

Le facteur de risque dominant chez nos patients (58 cas ; 75,3%) a été l'hypertension artérielle (HTA)

Le tableau VIII donne une répartition des patients en fonction du délai d'admission en réanimation après l'apparition des premiers signes cliniques d'AVC.

**Tableau VIII** : Répartition des patients selon le délai d'admission en réanimation après les premiers signes cliniques.

| DELAI                                    | EFFECTIF(n) | POURCENTAGE(%) |
|--|-------------|----------------|
| <b>Délai d'admission supérieur à 24H</b> | <b>51</b>   | <b>66,23</b>   |
| Délai d'admission inférieur à 24H        | 11          | 14,29          |
| Délai d'admission non renseigné          | 15          | 19,48          |
| <b>TOTAL</b>                             | <b>77</b>   | <b>100</b>     |

Le temps écoulé avant l'admission dans une unité spécialisée de soins (service de réanimation) a été au-delà de 24 heures après l'apparition des premiers signes cliniques d'AVC pour la majorité des patients (51 cas ; 66,23%).



Le tableau IX résume l'état de vigilance (score de Glasgow) des patients à l'admission. Ce score a été évalué pour 66 patients.

**Tableau IX:** Répartition des patients en fonction de l'état de conscience à l'admission (score de Glasgow)

| SCORE DE GLASGOW      | EFFECTIF  | POURCENTAGE(%) |
|-----------------------|-----------|----------------|
| Glasgow < 8           | 19        | 28,79          |
| <b>Glasgow [8-12]</b> | <b>40</b> | <b>60,61</b>   |
| Glasgow ≥ 13          | 7         | 10,6           |
| <b>TOTAL</b>          | <b>66</b> | <b>100,00</b>  |

Avec un Glasgow compris entre 8 et 12, la majorité des patients présentait une altération de conscience allant de l'obnubilation au coma léger

## **II-PROFIL DE CONSOMMATION DES MEDICAMENTS DANS LA PRISE EN CHARGE DES AVC**

### **II-1-Répartition de la prescription en fonction de l'organe ou du système visé par les médicaments prescrits (classe ATC niveau 1).**

Le Tableau X répartit les médicaments selon l'organe ou le système visé par la prescription (classification ATC : niveau 1, exprimée en JTE/1000JH).

**Tableau X** : Répartition des médicaments utilisés dans la prise en charge des AVC selon l'organe ou le système visé par la prescription

| <b>CLASSES<br/>ATC *</b> | <b>TAUX DE PENETRATION<br/>(JTE/1000JH)</b> | <b>PART(%)</b> |
|--------------------------|---|----------------|
| <b>N</b>                 | <b>2322,5</b>                               | <b>36,1</b>    |
| <b>H</b>                 | <b>1264,2</b>                               | <b>19,6</b>    |
| <b>C</b>                 | <b>1166,9</b>                               | <b>18,1</b>    |
| <b>J</b>                 | <b>796,1</b>                                | <b>12,4</b>    |
| <b>B</b>                 | <b>620,4</b>                                | <b>9,6</b>     |
| <b>P</b>                 | <b>151,2</b>                                | <b>2,3</b>     |
| <b>A</b>                 | <b>83,0</b>                                 | <b>1,3</b>     |
| <b>M</b>                 | <b>30,0</b>                                 | <b>0,5</b>     |
| <b>R</b>                 | <b>4,5</b>                                  | <b>0,1</b>     |
| <b>TOTAL</b>             | <b>6438,9</b>                               | <b>100</b>     |

*\*N : système nerveux ; H : préparations systémiques hormonales à l'exception des hormones sexuelles et de l'insuline ; C : système cardio-vasculaire J : anti-infectieux à usage systémique ; B : sang et organes hématopoïétiques ; P : produits antiparasitaires, insecticides et révulsifs ; A : appareil digestif et métabolisme ; M : système musculo-squelettique ; R : système respiratoire*

Les médicaments du système nerveux (36,1%) ont été les plus prescrits. Ils étaient suivis des médicaments du système hormonal (19,6%), du système cardio-vasculaire (18,1%), des médicaments anti-infectieux (12,4%) et enfin des médicaments du sang et des organes hématopoïétiques (9,6%).

## **II-2-Les groupes pharmacologiques les plus utilisés en fonction des organes visés par la prescription**

### **II-2-1-Le système nerveux (Classe N)**

Le tableau XI décrit les sous groupes pharmacologiques des médicaments du système Nerveux.

**Tableau XI** : Répartition des médicaments visant le système nerveux dans la prise en charge des AVC

|      | <b>CLASSIFICATION ATC NIVEAU 3</b>             | <b>TP</b>     | <b>%</b>   |
|------|--|---------------|------------|
| N02B | autres analgésiques et antipyrétiques          | 659,9         | 28,4       |
| N01A | anesthésiques par voie générale                | 328,9         | 14,2       |
| N03A | antiépileptiques                               | 299,9         | 12,9       |
| N05C | hypnotiques et sédatifs                        | 297,7         | 12,8       |
| N05B | anxiolytiques                                  | 291,1         | 12,5       |
| N06B | Psychostimulants, agents ADHD* et nootropiques | 288,5         | 12,4       |
| N02A | opioïdes                                       | 140,1         | 6          |
| N05A | antipsychotiques                               | 16,4          | 0,7        |
|      | <b>TOTAL</b>                                   | <b>2322,5</b> | <b>100</b> |

\*ADHD : *Attention Déficit Hyperactivity Disorder*

Les analgésiques et antipyrétiques ont été les plus utilisés (28,4%). Ils étaient suivis des médicaments anesthésiques par voie générale (14,2%) et des médicaments antiépileptiques (12,9%).

### **II-2-2-Le système hormonal (Classe H)**

Les corticoïdes seuls pour usage systémique (H02A) étaient les seuls médicaments prescrits (1264,2 JTE/1000JH).

### **II-2-3-Le système cardiovasculaire (Classe C)**

Le tableau XII décrit les sous groupes pharmacologiques des médicaments du système cardiovasculaire.

**Tableau XII** : Répartition des médicaments visant le système cardiovasculaire dans la prise en charge des AVC

| <b>CLASSIFICATION ATC (NIVEAU 3)</b>                      | <b>TP</b>     | <b>%</b>   |
|---|---------------|------------|
| C01C Stimulants cardiaques, glycosides cardiaques exclus  | 675,2         | 57,9       |
| C09A Inhibiteurs de l'enzyme de conversion seuls          | 216,4         | 18,6       |
| C03C Diurétiques de l'anse                                | 97,4          | 8,4        |
| C09B Inhibiteurs de l'enzyme de conversion en association | 63,8          | 5,5        |
| C08C Antagonistes calciques                               | 59,5          | 5,1        |
| C07B Agents Bêtabloquants et thiazidiques                 | 54,7          | 4,7        |
| <b>TOTAL</b>  | <b>1166,9</b> | <b>100</b> |

Les stimulants cardiaques ont été les plus utilisés (57,9%), suivis des inhibiteurs de l'enzyme de conversion seuls (18,6%) et des diurétiques de l'anse (8,4%).

### **II-2-4-Les anti-infectieux à usage systémique (Classe J)**

Le tableau XIII décrit les sous groupes pharmacologiques des médicaments anti-infectieux à usage systémique.

**Tableau XIII** : Répartition des médicaments anti-infectieux à usage systémique dans la prise en charge des AVC

|      | <b>CLASSIFICATION ATC (NIVEAU 3)</b>       | <b>TP</b>    | <b>%</b>   |
|------|--|--------------|------------|
| J01D | autres antibactériens betalactamines       | 353,7        | 44,4       |
| J01M | antibactériens quinolones                  | 181,7        | 22,8       |
| J01C | antibactériens betalactamines pénicillines | 140,8        | 17,7       |
| J01X | autres antibactériens                      | 79,1         | 9,9        |
| J01G | antibactériens aminoglycosides             | 40,8         | 5,1        |
|      | <b>TOTAL</b>                               | <b>796,1</b> | <b>100</b> |

Les autres antibactériens betalactamines étaient les plus utilisés (44,4%). Ils étaient suivis des quinolones antibactériens (22,8%) et des antibactériens betalactamines pénicillines (17,7%).

### **II-2-5-Le sang et les organes hématopoïétiques (Classe B)**

Le tableau XIV décrit les sous groupes pharmacologiques des médicaments du sang et des organes hématopoïétiques.

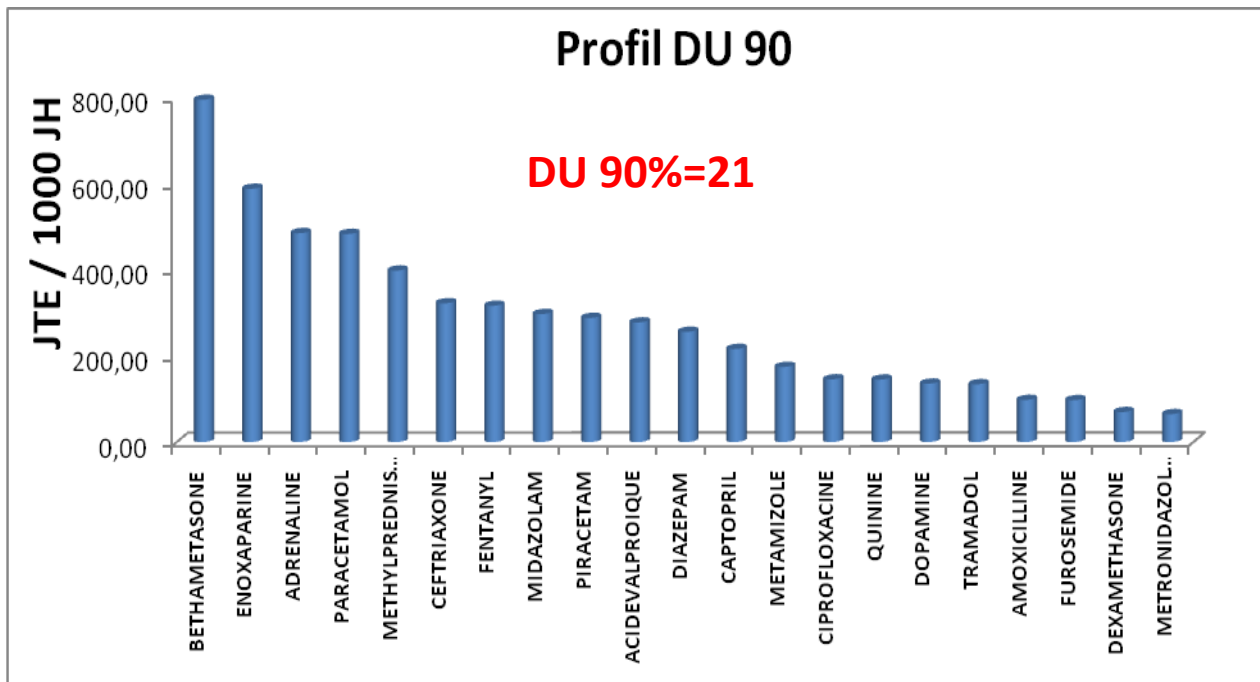
**Tableau XIV** : Répartition des médicaments du sang et des organes hématopoïétiques dans la prise en charge des AVC

| <b>CLASSIFICATION ATC (NIVEAU 3)</b>    | <b>TP</b>    | <b>%</b>   |
|---|--------------|------------|
| B01A Agents antithrombotiques           | 588,8        | 94,9       |
| B02B Vitamine K et autres hémostatiques | 29,1         | 4,7        |
| B02A Antifibrinolytiques                | 2,5          | 0,4        |
| <b>TOTAL</b>                            | <b>620,4</b> | <b>100</b> |

Les agents antithrombotiques ont constitué l'essentiel (94,9%) des prescriptions de médicaments du sang et des organes hématopoïétiques.

### II-3-Les molécules utilisées dans la prise en charge des AVC

La figure 12 présente les médicaments constituant l'essentiel des prescriptions (DU90%).



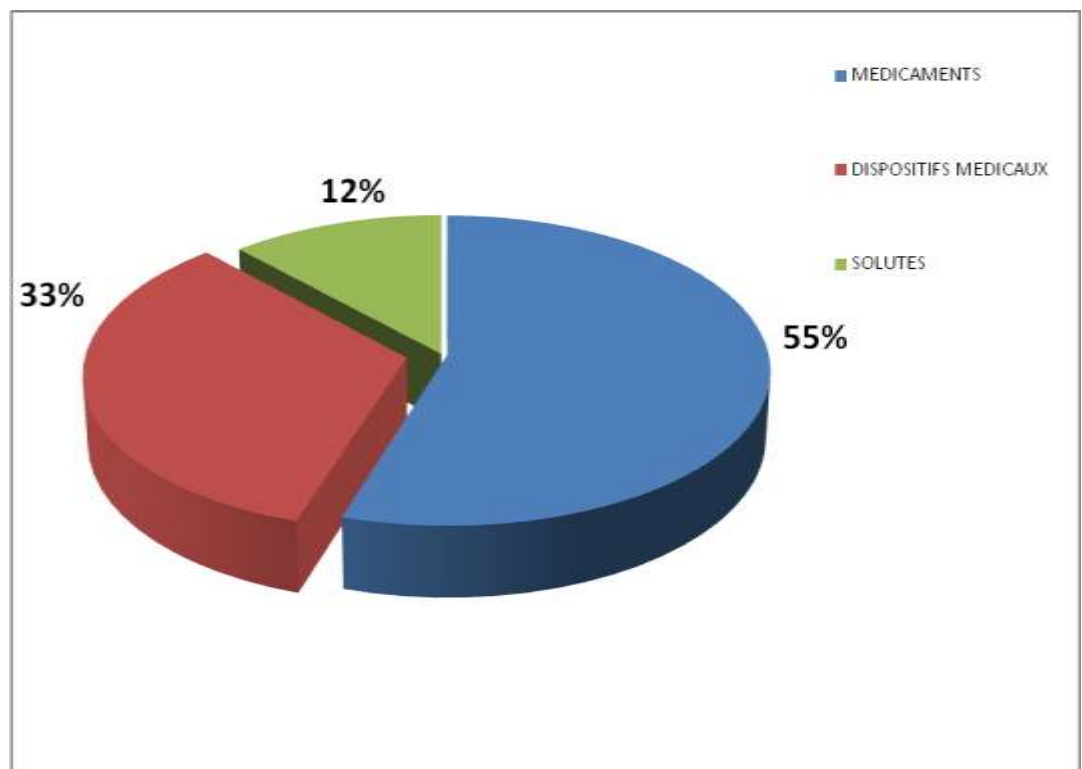
**Figure 12 :** Profil des molécules utilisées dans la prise en charge des AVC

L'analyse du profil DU 90% a révélé que sur 50 médicaments utilisés, 21 molécules ont constitué l'essentiel des prescriptions en termes de DDD. Ce sont par ordre d'importance la betamethasone, l'énoxaparine, l'adrénaline, le paracétamol, la méthylprednisolone, la ceftriaxone, le fentanyl, le midazolam, le piracetam, l'acide valproïque.

### III- LA DEPENSE PHARMACEUTIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DES AVC

#### III-1-Description des composantes de la dépense et évaluation du coût

La figure 13 décrit la part des médicaments, des dispositifs médicaux et des solutés dans les dépenses pharmaceutiques.



**Figure 13** : Répartition des dépenses pharmaceutiques selon les types de produits pharmaceutiques

Les médicaments représentaient 55 % des dépenses pharmaceutiques.



Le tableau XV résume le coût moyen des produits pharmaceutiques dans la prise en charge des cas d'AVC au SRPV.

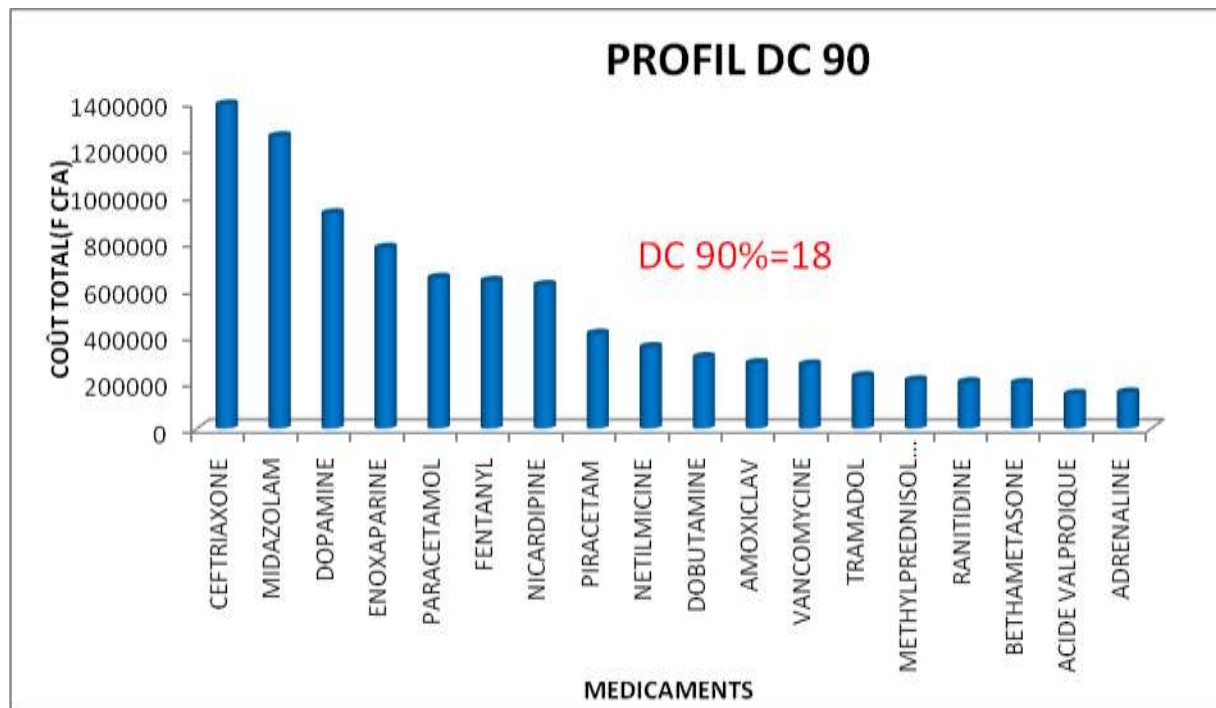
**Tableau XV:** Coûts pharmaceutiques de la prise en charge des AVC

| <b>Coût moyen global (<math>C_{MG}</math>)<br/>(FCFA)</b> | <b>DMS<br/>(Jours)</b> | <b>Coût moyen journalier(<math>C_{MJ}</math>)<br/>(FCFA)</b> |
|---|------------------------|--|
| <b>354.477,46</b>   | <b>11,58</b>           | <b>30.611,18</b>   |
| <b>± 164 .583, 61</b>                                     | <b>± 10,68</b>         | <b>± 15.410, 45</b>  |

Le coût moyen global de prise en charge de l'AVC s'est élevé à 354.477 FCFA pour une durée moyenne de séjour de 11,58 jours, soit un coût moyen journalier de 30.611FCFA.

### III-2-Profil des molécules influençant la dépense à la hausse

La figure 14 présente le profil des médicaments occasionnant l'essentiel de la dépense.



**Figure 14:** Profil DC 90% des médicaments utilisés dans la prise en charge des AVC

L'observation du profil DC 90% a révélé que sur 50 médicaments disponibles, 18 molécules étaient susceptibles d'influencer significativement à la hausse les dépenses pharmaceutiques soit par leur coût de revient, soit par leur volume de prescription. Ce sont par ordre d'importance la ceftriaxone, le midazolam, la dopamine, l'énoxaparine, le paracétamol, le fentanyl, la nicardipine.

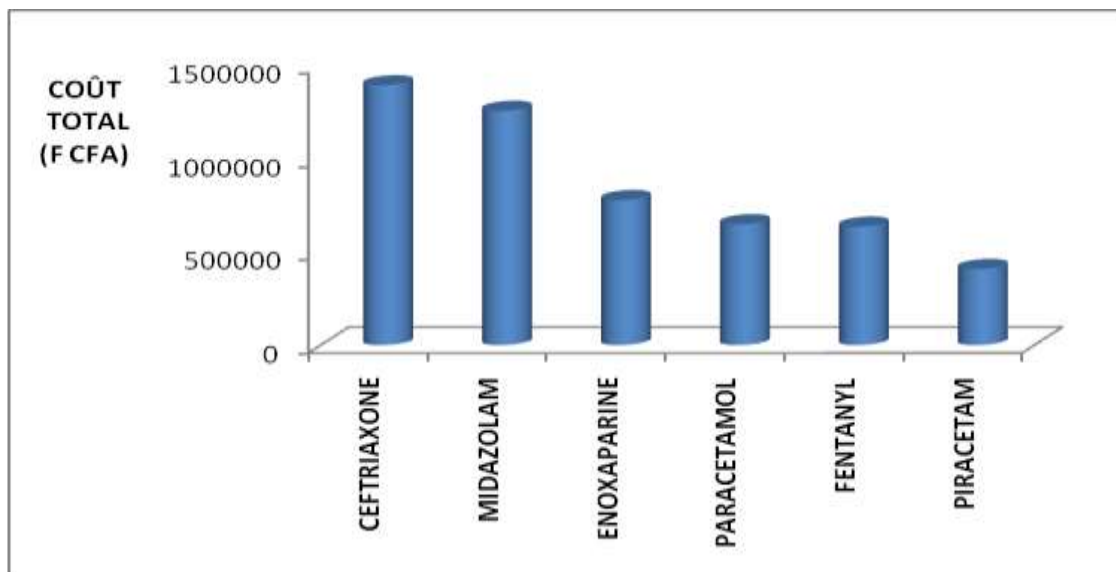
### III-3-Catégories de médicaments influençant les dépenses pharmaceutiques

L'analyse comparative des profils DU90% et DC90% a permis d'identifier 3 catégories de médicaments relativement à l'influence de ceux-ci sur la dépense pharmaceutique :

- Une première catégorie de médicaments à fréquence élevée de prescription et ayant une grande influence sur les coûts de prescription (Figure 15) ;

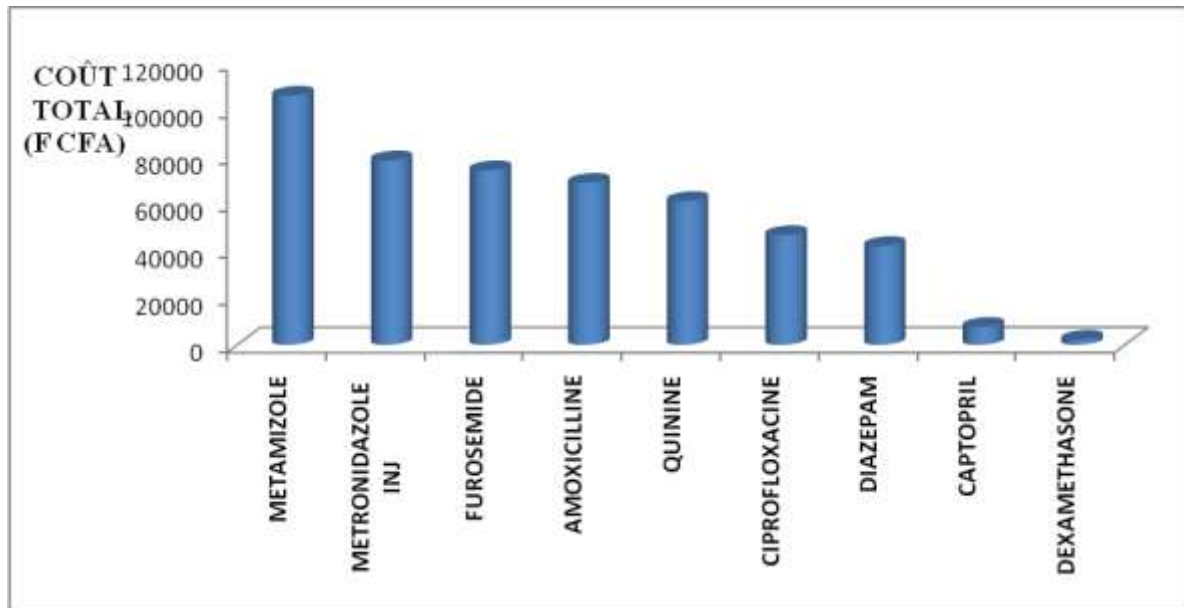
- Une seconde catégorie de médicaments à fréquence élevée de prescription avec un impact mineur sur les coûts de prescription (Figure 16) ;

- Une troisième catégorie de médicaments à faible fréquence de prescription avec un impact majeur sur les coûts de prescription (Figure 17).



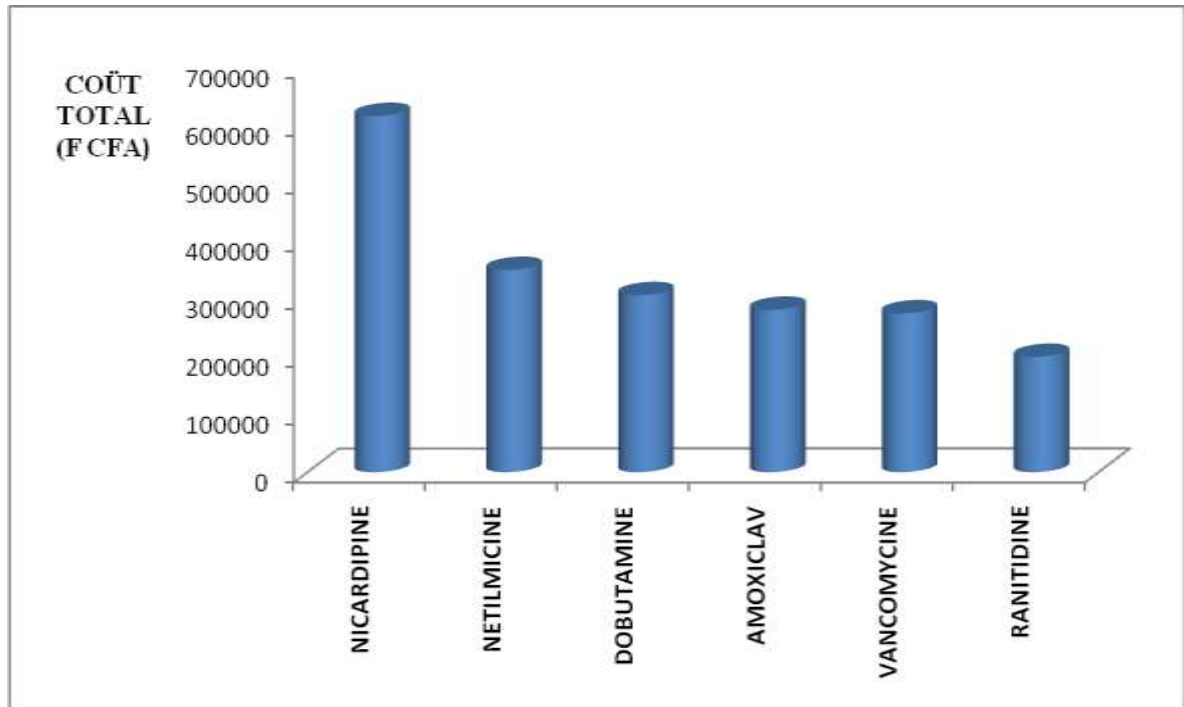
**Figure 15** : Profil des molécules fréquemment prescrites et à impact majeur sur les coûts de prescription

L'analyse du profil a révélé que 6 molécules fréquemment prescrites ont significativement augmenté les coûts de prescription. Parmi celles-ci, la ceftriaxone a eu un impact plus important sur les dépenses pharmaceutiques. Elle était suivie de midazolam, enoxaparine, paracétamol, fentanyl et piracetam.



**Figure 16 :** Profil des molécules fréquemment prescrites et à impact mineur sur les coûts de prescription

L'observation du profil a révélé que 9 molécules fréquemment prescrites ont eu un impact mineur sur les coûts de prescription. Il s'est agi de metamazole, métronidazole, furosémide, amoxicilline, quinine, ciprofloxacine, diazépam, captopril et dexaméthasone.



**Figure 17** : Profil des molécules peu prescrites et à coût de prescription élevé

L'analyse du profil a révélé que 6 molécules étaient peu prescrites, mais avaient un coût de prescription élevé. Ces molécules ont représenté en valeur, le cinquième (20,25%) de la dépense médicamenteuse. Il s'est agi de la netilmicine, l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, la vancomycine parmi les anti infectieux à usage systémique, la nicardipine parmi les antihypertenseurs, la dobutamine parmi les stimulants cardiaques et la ranitidine parmi les médicaments pour l'ulcère peptique et le reflux gastro-oesophagien.

***CHAPITRE III :***  
***COMMENTAIRES***

## **I-DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES**

### **I-1-Fréquence des AVC**

L'AVC a représenté le premier motif d'admission en réanimation avec une fréquence de 24,7 %. Ce résultat est supérieur à ceux de **GAKOU [31]** et **BILONGO-MANENE [11]** au Mali qui rapportent des fréquences respectives de 13,5% et 13,4%. La différence observée pourrait s'expliquer par le fait que les praticiens réfèrent beaucoup plus fréquemment les patients au CHU de Yopougon pour leur prise en charge en neurochirurgie, service spécialisé exclusivement retrouvé dans cet hôpital et auquel il est très souvent fait recours en cas d'AVC hémorragique. Une fois au sein de l'hôpital, l'importance des dégénérescences organiques observées chez ces patients exigeait leur stabilisation en réanimation. Cette hypothèse semble être confirmée par la fréquence élevée des AVC hémorragiques chez les patients internés pour AVC au Service de réanimation polyvalente.

### **I-2-Durée de séjour**

La durée moyenne de séjour a été de 11,58 jours. Ce résultat semble corroborer ceux de **SENE DIOUF et al [66]** au Sénégal et **NAVARRETE-NAVARRO et al [53]** en Espagne, qui précisent dans leurs études une durée de séjour avoisinant respectivement 12 et 13 jours.

### **I-3-Sex-ratio**

Le sex-ratio (1,27) est en faveur du sexe masculin. Cette prédominance masculine a aussi été rapportée par **KOUROUMA [44]** en Guinée et **IDALI [38]** au Maroc qui ont trouvé respectivement un sex-ratio de 1,86 et 1,03.

#### **I-4-Age moyen**

L'âge moyen était de 59,63 ans (Extrêmes : 27 et 85 ans). Cette moyenne d'âge est similaire à celle rapportée par **MAHOB [54]** au Mali : 61 ans. Ce constat n'a pas été fait par **DAMAK et al [18]** en Tunisie et **DE PERETTI et al [21]** en France qui ont rapporté respectivement un âge moyen de 66 ans et 73 ans.

Il semble se dégager une tendance à observer plus précocement l'AVC dans les pays en voie de développement comparativement à ceux de l'Occident. Cette disparité géographique en relation avec les niveaux de développement pourrait s'expliquer par un dépistage insuffisant et tardif de l'HTA (parfois au stade des complications) dans les pays à faibles revenus, à cause d'obstacles économiques qui font que le recours à un agent de santé ou une structure sanitaire n'est très souvent réservé qu'aux cas d'affections graves et très probablement aux personnes les plus nanties, c'est-à-dire bénéficiant d'une couverture maladie qui est à ce jour loin d'être généralisée [72] ; tout cela favorisé par un contexte général tropical dans lequel les populations ne conçoivent le développement d'une pathologie que dans le cadre de manifestations cliniques plutôt bruyantes.

#### **I-5-Type d'AVC et facteurs de risques**

Les patients admis au SRPV présentaient dans la majorité des cas un AVC hémorragique (56 cas : 72,7%). **MATUJA et al [47]** en Tanzanie ont rapporté pareillement une supériorité de la fréquence des AVC hémorragiques à 60,1% contre 39,9% d'AVC ischémiques. Par contre, **DAMAK et al [18]** en Tunisie ainsi que **IDALI [38]** au Maroc ont rapporté des fréquences d'AVC hémorragiques de 28% et 31%, signant ainsi une prédominance des AVC ischémiques (respectivement 72% et 69%).



Par ailleurs, L'hypertension artérielle (HTA) était le facteur de risque cardiovasculaire prépondérant, soit 75,3% des cas. Ce résultat est en conformité avec ceux de **BILONGO-MANENE [11]** au Mali, ainsi que **LANNUZEL et al [45]** en France qui ont décrit respectivement une prépondérance de l'HTA à 74,5% et 71%.

La prédominance des AVC hémorragiques dans notre contexte pourrait être liée à la mauvaise qualité de la prise en charge de l'HTA qui constitue le facteur de risque le plus important. En effet, les patients méconnaissaient fréquemment leur statut d'hypertendu et lorsqu'ils étaient hypertendus connus et traités, les traitements étaient mal suivis.

#### **I-6- Délai d'admission et état neurologique à l'admission**

L'admission en réanimation a été tardive et se situait au delà de 24 heures (51 cas : 66,23%). Ce résultat concorde avec celui de **GUINDO [33]** au Mali qui a fait état de 74,5% d'admission après 24 heures, mais diffère de celui de **VULETIC et al [79]** en Croatie qui rapportent quant à eux 35% de cas d'admission au-delà de 24 Heures.

Par ailleurs, les patients étaient très souvent admis dans un état neurologique dégradé avec le score de Glasgow compris entre 8 et 12 (40 cas : 60,61%). Cette observation a été aussi faite par **MAHOB [54]** au Mali qui rapporte 52,8% de patients admis avec un score de Glasgow compris entre 8 et 12. Ce constat n'a pas été fait par **BILONGO-MANENE [11]** qui rapporte quant à lui 81,3% de cas admis avec un score de Glasgow compris entre 8 et 12. Le long délai d'admission en unité de soins spécialisés dans notre contexte serait lié à un dysfonctionnement du système de référence qui fait que très souvent, les patients transitaient par les centres de santé périphériques où le recours à un Centre Hospitalier Universitaire n'était envisagé que face à la dégradation des

signes neurologiques. Une telle situation pourrait expliquer le mauvais état neurologique des patients à l'admission.

La prise en charge de ces cas en réanimation a nécessité une importante consommation médicamenteuse dont il convient dès lors de décrire les modalités.

## **II-PROFIL DE LA CONSOMMATION DES MEDICAMENTS DANS LA PRISE EN CHARGE DES AVC EN REANIMATION**

L'analyse du profil DU90% a permis d'observer que 21 médicaments sur 50 disponibles ont constitué l'essentiel des prescriptions dans la prise en charge des AVC en réanimation. Pour ces médicaments fréquemment prescrits, les ruptures de stock seraient ressenties avec acuité par les réanimateurs qui verraient leur pratique alors fortement affectée. Face au défi d'en assurer une disponibilité sans discontinuité, les équipes pharmaceutiques pourraient mettre en œuvre une approche stratégique d'approvisionnement de type max-min visant à prévoir 2 mois de stock minimum (stock qui permet de faire face aux besoins des patients pendant la période de réapprovisionnement) et 1 mois de stock de roulement (différence entre stock physique et stock minimum).

Concernant le nombre de molécules retrouvées au niveau de la DU 90 % (DU90%=21), il paraît important. Ce nombre important de médicaments prescrits pourrait être lié d'une part aux spécificités des AVC (comorbidités et complications fréquentes) et d'autre part à des pratiques de prescription peu homogènes au SRPV. Les commentaires qui suivent visent à faire connaître la pratique des médecins réanimateurs et portent sur l'importance des taux de pénétration, l'ordre ainsi que les critères de choix des molécules par ces

praticiens. Des comparaisons avec des équipes de réanimation prenant en charge les AVC sont aussi proposées.

### **II-1- Les médicaments du système nerveux**

Il ressort de l'analyse du profil DU90% que les médicaments du système nerveux central sont majoritairement prescrits (2322,5 JTE/1000JH) dans la prise en charge des AVC en réanimation. Cette prescription est liée aux pratiques de neurosédation qui visent à assurer une protection neuronale en réduisant l'activité cérébrale (métabolisme, consommation d'oxygène). Ces pratiques étaient fréquemment rencontrées dans le contexte des patients souffrant d'AVC admis avec une dégradation prononcée du cerveau. La neurosédation était menée au moyen de dérivés morphiniques et benzodiazépines.

Pour ce qui est des morphiniques, le fentanyl et la morphine étaient disponibles. Cependant, le choix des prescripteurs s'est porté préférentiellement sur le fentanyl; la morphine n'ayant été envisagée qu'en cas de rupture de ce dernier. La préférence pour le fentanyl était basée sur les propriétés pharmacologiques de cette molécule dont certaines sont particulièrement recherchées en neuroréanimation. En effet, fentanyl a une action rapide (1-2 minutes) et brève (demie vie : 20-30 minutes), une activité analgésique 80 à 100 fois supérieure à celle de la morphine [9, 40, 51]. De plus, il entraîne comparativement à la morphine, une moindre libération d'histamine à la base d'une bonne tolérance hémodynamique et d'absence d'effet allergisant [64]. Néanmoins, le recours au fentanyl présente un inconvénient inhérent à sa forte lipophilie : il s'accumulerait au niveau des tissus graisseux, induisant dès lors un risque d'effet de relargage redouté chez le sujet en surpoids [40, 67]. Face à cet inconvénient, l'orientation des praticiens vers d'autres dérivés morphiniques de synthèse non inscrits dans la liste des médicaments essentiels en Côte d'Ivoire, à

savoir le sufentanyl et le rémifentanyl est de plus en plus observée [25]. Une telle orientation s'appuierait, en ce qui concerne le sufentanyl, sur le fait qu'il possède par rapport au fentanyl une puissance d'action 5 à 10 fois supérieure [9, 20], une marge thérapeutique 100 fois plus grande [25] et un faible effet de relargage lié à un coefficient de partage entre les milieux aqueux et lipidiques favorable [53]. Toutefois, le remplacement du fentanyl par le sufentanyl se traduirait de facto par une majoration du coût horaire de l'analgésie d'au moins un facteur 10 [23, 26].

Parmi les benzodiazépines, midazolam a été l'agent sédatif de choix. Cette préférence pourrait être liée à ses qualités relatées dans la littérature à savoir sa forte lipophilie à pH physiologique, son moindre nombre d'échec thérapeutique, son action rapide et courte (délai d'action de 5 minutes; demi-vie de 1 heure 30 minutes) et sa bonne tolérance hémodynamique [13, 24, 42]. Diazépam et Propofol se présentaient dans ces conditions aussi comme des alternatives en cas de non disponibilité du Midazolam, en dépit de leurs inconvénients respectifs que sont le délai de réveil peu maniable pour le diazépam et le coût peu accessible des protocoles incluant le Propofol [68].

## **II-2- Les corticostéroïdes à usage systémique**

En deuxième position des médicaments les plus utilisés dans la prise en charge des AVC, sont retrouvés les corticostéroïdes à usage systémique (1264,2 JTE/1000JH) qui appartiennent à la classe H de la classification ATC, regroupant diverses préparations hormonales à usage systémique. Cette corticothérapie pourrait être liée à la prise en charge de lésions inflammatoires associées aux actes de soins invasifs (intubation trachéale, trachéotomie, cathétérisme etc.). Cependant, le contexte des AVC d'un pronostic sévère nous fait redouter un recours à la corticothérapie dans le traitement conservateur médical des hypertensions intracrâniennes avec effet de masse. Cette pratique

semble d'ailleurs aller à l'encontre des recommandations disponibles à ce jour [3, 27, 32]. Une telle situation pose la problématique de l'applicabilité de ces recommandations dans notre contexte ; et suggère d'autres études visant une plus fine évaluation de l'utilisation des corticoïdes dans la prise en charge des AVC.

Relativement aux choix opérés par les praticiens dans la gamme des corticoïdes existants, la bétaméthasone et la méthylprednisolone semblent les plus prescrits. A l'analyse, ces choix semblent s'appuyer sur l'exploitation par les praticiens des caractéristiques pharmaco-thérapeutiques des principaux représentants de cette classe de médicaments. En effet, la bétaméthasone et la méthylprednisolone à un degré moindre sont douées d'une puissante activité anti-inflammatoire (respectivement 25 à 40 fois supérieure à celle de l'hydrocortisone pour la bétaméthasone et 4 à 5 fois supérieure à celle de l'hydrocortisone pour la méthylprednisolone) et présentent des temps de demi-vie très allongés (respectivement 36-54 heures pour la bétaméthasone et 12-36 heures pour la méthylprednisolone) permettant une réduction du nombre d'injections. Du point de vue de leur profil de tolérance minéralocorticoïde, effet secondaire particulièrement redouté au cours de l'usage des corticoïdes, ils présentent de réels avantages en étant très peu pourvus (méthylprednisolone) ou totalement dénué (bétaméthasone) de cette activité indésirable. Dès lors, les risques de rétention hydrosodée à l'origine de la formation des œdèmes sont amoindris voire inexistantes [37].

### **II-3- Médicaments du système cardiovasculaire**

Les médicaments visant le système cardiovasculaire ont constitué le troisième pôle de consommation de médicaments (1166,9 JTE/1000JH) et les stimulants cardiaques non glucosidiques ont été plus prescrits. Le recours aux stimulants cardiaques signerait le mauvais pronostic des AVC admis au SRPV,

hypothèse qui semble être crédibilisée par le mauvais état neurologique des patients à l'admission (score de Glasgow compris entre 8 et 12) [7]. Cette prescription viserait les défaillances cardiocirculatoires d'origine ischémique et les hypotensions artérielles aux conséquences délétères pour le cerveau contus [7]. Une telle observation suggère des études visant à mieux caractériser le profil hémodynamique de ces patients afin d'identifier des actions à mener en amont pour prévenir les menaces vitales d'origine cardiocirculatoires et réduire l'utilisation des stimulants cardiaques dont les effets secondaires de type ischémie myocardique sont redoutés en thérapeutique [50, 78].

Le choix des réanimateurs s'est porté essentiellement sur l'adrénaline en tant qu'amine vasoactive douée d'un effet cardiaque inotrope et chronotrope positif. Un tel choix reposerait sur des critères tels que l'amélioration des conditions hémodynamiques générales et l'optimisation des circulations régionales [49]. En effet, l'adrénaline améliore la perfusion coronarienne et cérébrale qui pourrait par ailleurs accroître l'efficacité du massage cardiaque externe [49]. C'est aussi le médicament de base en réanimation spécialisée ; il bénéficiait d'une bonne disponibilité à la pharmacie de l'hôpital. Les praticiens lui ont associé la dopamine lorsque des doses de plus en plus élevées ne parvenaient pas à produire l'effet clinique recherché. Cette bithérapie permettait d'associer l'efficacité d'un accroissement du débit cardiaque aux effets vasopresseurs classiques de l'adrénaline [77].

A côté des stimulants cardiaques plus prescrits pour agir sur le système cardiovasculaire, les antihypertenseurs ont aussi été fréquemment utilisés et le captopril non associé était la molécule de choix, consacrant ainsi la préférence des réanimateurs du CHU de yopougou pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Cette observation a aussi été faite par **NIDHINANDANA et al.** en Thaïlande [56]. Ce n'est pas le cas à Brazzaville où **MAHOUNGOU-GUIMBI**

et al. ont rapporté une préférence pour la nicardipine, un inhibiteur calcique [46]. Il n'y a pas de recommandation en faveur d'une molécule ou une famille d'antihypertenseurs pour la prise en charge de l'hypertension artérielle à la phase aiguë des AVC [3]. Cependant, des critères tels que l'efficacité, la tolérabilité et la présence de comorbidités spécifiques pourraient avoir guidé le choix des réanimateurs du CHU de Yopougon [5]. En effet, Captopril a un délai d'action court (1h) recherché face à l'urgence, une bonne tolérance hémodynamique et un effet néphroprotecteur [10] d'intérêt chez ces patients présentant fréquemment des défaillances viscérales. En Espagne, **RODRIGUEZ GARCIA et al.** ont rapporté que cet usage permettait un abaissement modéré des chiffres tensionnels associé à une amélioration du pronostic à court terme [63].

#### **II-4- Les antibiotiques**

Concernant l'antibiothérapie, elle a justifié 12,4% des médicaments consommés et les antibiotiques à usage systémique étaient retrouvés en quatrième position de la classification générale (796,1 JTE/1000JH). Ces médicaments apparaissent classiquement parmi les plus prescrits en réanimation [69]. Leur utilisation chez les patients admis au SRPV pour AVC est conforme aux recommandations médicales [3] et viserait à prévenir les infections nosocomiales d'ailleurs fréquemment retrouvées chez les patients pris en charge en réanimation pour AVC [71]. Parmi les anti-infectieux à usage systémique disponibles, la ceftriaxone qui est une uréidocéphalosporine de troisième génération semblait retenir la préférence des prescripteurs. Le choix de cette molécule se justifiait par le fait qu'elle est la seule céphalosporine polyvalente de 3<sup>ème</sup> génération disponible au CHU de Yopougon et qu'elle est très active sur les bacilles gram négatif couramment incriminés dans les infections nosocomiales [71]. Du point de vue de son profil pharmacocinétique, elle a une

longue demi-vie (8 heures) qui permet une unique administration par jour ; sa faible métabolisation et son élimination biliaire épargnent les reins dans un contexte de polymédication chez des patients présentant fréquemment des défaillances viscérales [48]. Cependant, compte tenu de son caractère fortement inducteur de la production des bêta-lactamases, la ceftriaxone pourrait avoir des conséquences graves sur l'écosystème du service en particulier et du centre hospitalier en général (transfert des malades de réanimation dans les autres services spécialisés) en favorisant l'émergence de bactéries multi résistantes avec pour corollaire une flambée des infections nosocomiales [62]. Face à ce constat et dans un contexte de faible niveau de documentation bactériologique des antibiothérapies [41], la mise en place de protocoles standards d'antibiothérapies probabilistes basés sur l'étude actualisée de l'écosystème bactérien du service présente un intérêt. Une telle intervention nécessitera une collaboration étroite entre les équipes de réanimation, de la pharmacie centrale et du laboratoire de bactériologie de l'hôpital.

## **II-5- Les médicaments du système sang et organes hématopoïétiques**

Les médicaments ciblant le système sang et organes hématopoïétiques étaient retrouvés au cinquième rang de la classification générale (610,7 JTE/1000JH). Les praticiens ont eu essentiellement recours à l'énoxaparine parmi les anticoagulants héparines de bas poids moléculaire (HBPM) pour le traitement curatif des AVC ischémiques d'origine cardio-embolique. Pour cette indication, l'aspirine était rarement envisagée en tant qu'agent antiplaquettaire bien que bénéficiant d'une bonne disponibilité. Elle était utilisée en association ou relais à l'héparinothérapie, voire comme alternative en cas de rupture de l'énoxaparine.

Le choix de l'énoxaparine par les réanimateurs serait lié à sa forme injectable d'intérêt chez les patients comateux [22], à son bénéfice dans la



prévention des évènements thromboemboliques veineux liés au séjour de réanimation ainsi qu'à son activité anti thrombinique maniable [36].

Cependant, le recours à l'enoxaparine n'est pas recommandé dans les premières heures du développement de l'AVC où le risque hémorragique en contrebalancerait le bénéfice clinique [27, 28]. Dans ce contexte, la réévaluation de l'utilisation des HBPM dans la prise en charge des AVC au SRPV pourrait donner une place plus importante à l'aspirine qui a fait la preuve d'un meilleur rapport bénéfice/risque dans les 24 premières heures de manifestations cliniques [17, 28, 43].

### **III- DEPENSES PHARMACEUTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DES AVC**

Les soins de réanimation sont généralement coûteux du fait d'un recours fréquent à des pratiques de haute technicité associées à une utilisation de médicaments sophistiqués [19]. La présente étude n'a évalué que les seuls coûts directs des produits pharmaceutiques durant le séjour en réanimation. Ces coûts offrent une relative connaissance du poids hospitalier de l'AVC, mais ont le mérite d'ouvrir le chapitre des approches visant à amoindrir les dépenses supportées par les ménages. Ainsi, nos investigations ont permis de décrire une dépense pharmaceutique globale de prise en charge en réanimation pour AVC dont la moyenne avoisinait 354.477 F CFA, soit un coût moyen journalier de 30.611 F CFA. Ces coûts sont élevés au regard du niveau de vie des populations. En effet, le SMIG s'élève à 36.607 F CFA en Côte d'Ivoire et presque la moitié (48,9 %) de la population vit en-dessous du seuil de pauvreté, c'est-à-dire avec moins de 661 F CFA par jour [29]. L'ouvrier payé au SMIG devrait ainsi déboursier approximativement un mois de salaire pour l'achat des produits pharmaceutiques d'une journée de réanimation pour AVC. C'est un lourd

fardeau pour les ménages en l'absence de système d'assurance maladie universelle [29].

De plus, 55% de cette dépense était liée aux achats de médicaments, soit 16.140F CFA par jour. Cette somme journalière à prévoir pour couvrir les dépenses en médicaments a servi fréquemment pour l'achat de spécialités pharmaceutiques dont l'approvisionnement se faisait auprès des grossistes répartiteurs privés. Un tel résultat traduit l'échec du système national d'approvisionnement en médicaments essentiels pour la prise en charge hospitalière des patients. Des allocations budgétaires conséquentes à la centrale d'achat publique pourraient permettre une meilleure disponibilité des médicaments essentiels génériques à l'hôpital.

Par ailleurs, les prescriptions peu homogènes au SRPV mettent en avant la nécessité de leur optimisation, vu qu'en réanimation, les choix médicamenteux influenceraient fortement les dépenses [74]. Pour ce faire, la collaboration entre médecins réanimateurs et pharmaciens pourra permettre la mise en place de protocoles thérapeutiques au meilleur rapport coût/efficacité.

La réduction des dépenses nécessite aussi des interventions plus fines, ciblant certaines catégories de médicaments dont la prescription est associée à une augmentation significative des coûts pharmaceutiques. Ainsi, les médicaments fréquemment prescrits qui ont un impact majeur sur les coûts de prescription (ceftriaxone, midazolam, enoxaparine, paracétamol, fentanyl et piracetam) en raison de la fréquence de leur prescription et de leurs coûts, pourraient être la cible de mécanismes de subventions intégrés dans la politique sociale de l'hôpital pour diminuer significativement le coût de la prise en charge des AVC. Concernant les médicaments peu prescrits qui ont un impact majeur sur les coûts de prescription (**les antibiotiques** : netilmicine, l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, la vancomycine ; **les antihypertenseurs** : la

nicardipine ; **les stimulants cardiaques** : la dobutamine ; **les antiulcéreux** : ranitidine), ils devront faire l'objet de rapprochement entre les équipes médicales et pharmaceutiques pour envisager :

- la prévention en amont de leur utilisation,
- leur substitution éventuelle par des équivalents thérapeutiques moins onéreux tout en conservant l'intérêt pour le patient,
- la mise en place de protocoles thérapeutiques stricts pour leur utilisation.

Concernant par exemple les actions à mener en amont et dans le cas spécifique des antibiotiques (netilmicine, l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, la vancomycine), la formation des équipes médicales aux règles d'hygiène hospitalière, leur implication dans la mise en oeuvre rigoureuse de ces règles d'hygiène au cours des soins ainsi qu'une antibiothérapie probabiliste encadrée par des protocoles et adaptée aux résultats des études actualisées de l'écosystème bactérien du service devraient permettre de réduire la fréquence des infections nosocomiales qui motivent leur prescription. Dans le même ordre et pour éviter le recours à la dobutamine, d'autres interventions pourraient viser à faire en sorte que les patients arrivent en réanimation dans un état peu dégradé : la réduction des délais d'admission par exemple.

### **LIMITES DE L'ETUDE**

- Le type de l'étude (rétrospectif) ne permettait pas d'utiliser certaines données utiles comme la catégorie socioprofessionnelle des patients car elles étaient insuffisamment renseignées dans les dossiers médicaux.
- Certains médicaments fréquemment utilisés n'avaient pas de valeurs de DDD (voir annexe 2).

## **CONCLUSION**

De la gravité des AVC rencontrés dans les pays à faibles revenus se dégage la problématique de la disponibilité et l'accessibilité des médicaments nécessaires à leur prise en charge rapide et efficace en réanimation. C'est dans ce cadre qu'a été initiée la présente étude pharmaco économique qui a eu pour objectif de décrire un modèle d'amélioration du couple disponibilité-accessibilité en médicaments pour la prise en charge des AVC au service de réanimation polyvalente du CHU de Yopougon, et plus généralement dans le contexte de ressources limitées qu'est celui des pays en voie de développement. Il en ressort que 21 médicaments sur 50 disponibles ont constitué l'essentiel des prescriptions des réanimateurs et devraient être des priorités d'approvisionnement pour les équipes pharmaceutiques et faire l'objet de mécanismes innovants de financement. Parmi les médicaments prescrits, 18 molécules avaient des coûts de prescription importants. Les coûts pharmaceutiques étaient par ailleurs élevés et constituaient un lourd fardeau pour les ménages en l'absence d'un système d'assurance maladie universelle. Pour les rendre plus supportables, le croisement des profils DU 90% et DC 90% a permis de faire des propositions concrètes et pertinentes d'interventions ciblant des catégories de médicaments :

- les médicaments fréquemment prescrits qui impactent significativement les coûts de prescription ; à savoir ceftriaxone, midazolam, enoxaparine, paracétamol, fentanyl et piracetam sont des cibles privilégiées de mécanismes de subventions intégrés dans la politique sociale de l'hôpital pour diminuer significativement le coût de la prise en charge des AVC ;
- les médicaments peu utilisés qui entraînent une augmentation significative des coûts de prescription représentés essentiellement par des antibiotiques, feront l'objet de rapprochement entre les équipes pharmaceutiques et médicales qui pourra aboutir à la prévention de leur utilisation en amont, à

leur substitution éventuelle par des équivalents thérapeutiques moins coûteux ou la mise en place de protocoles encadrant leur recours.

A l'analyse, l'intégration d'un tel modèle dans la gestion des hôpitaux de pays en voie de développement pourrait contribuer à améliorer significativement le couple disponibilité-accessibilité des médicaments et partant l'offre de soins.

## **RECOMMANDATIONS**

Au terme de notre étude, les recommandations suivantes sont proposées et s'adressent :

➤ **Au Ministère de la Santé et de la Lutte contre le SIDA**

Recommander aux pharmaciens hospitaliers l'utilisation dans leurs services respectifs du modèle d'amélioration du couple disponibilité-accessibilité que nous proposons.

➤ **Aux administrateurs des hôpitaux publics**

- Rechercher des mécanismes innovants de financement de la prise en charge des pathologies graves tels que l'AVC ;
- Promouvoir la mise en place de protocoles thérapeutiques dans les services cliniques.

➤ **Aux pharmaciens hospitaliers**

- Initier des études de consommation des médicaments dans les services cliniques afin de dégager des priorités d'approvisionnement et identifier des cibles d'intervention pour réduire les coûts de prescription.
- Communiquer avec les médecins sur les coûts des prescriptions et interagir efficacement avec les équipes médicales pour des prescriptions au meilleur rapport coût/efficacité.

➤ **Aux Equipes médicales**

Collaborer avec les équipes pharmaceutiques à la mise en œuvre d'études de consommation des médicaments.



## **REFERENCES**

**1. ABDEL MAJID B.**

Le système ATC-DDD: intérêt en pharmacovigilance. (Consulté le 30/10/2012)  
<http://www.pharmacies.ma>

**2. ABOU-ATME B, LUPIEN J, BUSSIERES J et al.**

Applicabilité du système de classification ATC/DDD aux établissements de santé québécois pour mesurer l'utilisation des médicaments.  
Pharmactuel. 2006; 39 (1).

**3. ADAMS HP, BROTT TG, CROWELL RM et al.**

Guidelines for management of patient with acute ischemic stroke, a statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American heart association. Circulation.1994; 90:1588-1601.

**4. AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE. Paris**

Recommandations pour la pratique clinique- Prise en charge initiale des patients adultes atteints d'accidents vasculaires cérébraux : aspects médicaux.  
Paris : ANAES, 2002.

**5. ARONOW WS, FLEG JL, PEPINE CJ et al. ( ACCF/AHA 2011)**

Expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert .  
J Am Coll Cardiol. 2011; 57: 2037-2114.

**6. ASSENGONE-ZEH Y, RAMAROJAONA R, NGAKA D et al.**

Problèmes de diagnostic des accidents vasculaires cérébraux au Gabon.  
Med Trop 1991; 51: 435-440.

**7. BAHLOUL M, TOUNSI A, BEN ALGIA N et al.**

Does change of catecholamine use improve the outcome of patients with shock admitted to intensive care unit? Am J Ther. 2013 Apr 11.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

**8. BARRUYER C, GABILLAT C, GENTILS R et al.**

L'irrigation du cerveau. (Consulté le 29/08/2011)

<http://www.lecorpshumain.fr/corpshumain/1-irrigation-cerveau.html>

**9. BENOÎT P, BIANCHI A, BRENKLE K et al.**

Cost evaluation of three morphinic agonist and midazolam in patient with intubation and mechanically ventilated in intensive care unit.

Journal de Pharmacie Clinique. 2004; 23:31-35.

**10. BICKET DP.**

Using ACE inhibitors appropriately.

Am Fam Physician. 2002 Aug 1; 66(3): 461-468.

**11. BILONGO-MANENE B.**

Mortalité et morbidité des accidents vasculaires cérébraux dans le service d'Anesthésie Réanimation de l'hôpital Gabriel Touré .

Th Méd : Bamako, 2007, 137

**12. BIOUSSE V.**

Etiologie et mécanisme des accidents vasculaires cérébraux

Annale de Radiologie. 1994 ; 37 (1/2) : 11

**13. BOLON M, BOULIEU R, FLAMENS C et al.**

Sédation par le midazolam en réanimation: Aspects pharmacologiques et pharmacocinétiques. Ann Fr Anesth Réanim. 2002 ; 21 :478-492

**14. BOUSSER M-G, MAS J-L, LEGER J-M.**

Accidents vasculaires cérébraux. Paris: Doin, 2009.

**15. BRACARD S, CARSIN M, CATTIN F et al.**

Imagerie de l'accident vasculaire cérébral aigu.

Paris : ANAES, 2002. 92P

**16. CAMBRIER J, MASSON M, DEHEN H.**

Pathologies vasculaires cérébrales in *Abrégé de neurologie*, 10<sup>e</sup> éd.

Paris : Masson, 2001.

**17. CHEN Z, SANDERCOCK P, PAN H et al.**

Indications for Early Aspirin Use in Acute Ischemic Stroke: A combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. (Consulté le 23/08/2013)

<http://stroke.ahajournals.org>

**18. DAMAK M, FEKI I, MEZGANNI M et al.**

Facteurs pronostiques de l'accident vasculaire cérébral artériel à la phase aiguë. (Consulté le 10/01/ 2013).

RMNSCI.NET. 2006 ; (1).

<http://www.rmnsi.info>

**19. DASTA JF, MCLAUGHLIN TP, MODY SH et al.**

Daily cost of an intensive care unit day: the contribution of mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2005 Jun; 33(6):1266-1271.

**20. DE CASTRO J, VAN DE WATER A, WOUTERS L et al.**

Comparative study of cardiovascular neurological and metabolic side-effects of eight narcotics in dogs. *Acta Anaesth Belg.* 1979; 30:5-99.

**21. DE PERETTI C, CHIN F, TUPPIN P et al.**

Personnes hospitalisées pour accident vasculaire cérébral en France : tendances 2002-2008 (Consulté le 20/08/2013)

<http://www.invs.sante.fr>

**22. DEL BONO R, MARTINI G, VOLPI R.**

Update on low molecular weight heparins at the beginning of third millennium. Focus on reviparin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 Aug; 15(8):950-959.

**23. DHONNEUR G, CERF C, FERRAND E.**

Le sufentanil doit-il remplacer le fentanyl en réanimation?

MAPAR 2000, Créteil: p720-728.

**24. DUNDEE JW, HALLIDAY NJ, HARPER KW et al.**

Midazolam, a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs.* 1984; 28: 519-543.

**25. DUTHIE DJ, NIMMO WS.**

Adverse events of opioid analgesic drugs. Br J Anesth 1987; 59(1): 61-77.

**26. ETHUIN F, et al.**

Sufentanil: administration IV continue de longue durée en réanimation.  
AFAR 1997; 16: 806, R411.

**27. EUROPEAN STROKE INITIATIVE. Aschaffenburg**

Recommandations 2003, AVC Ischémique : prévention et traitement, information pour médecins hospitaliers et libéraux. (Consulté le 12/10/2011)  
<http://www.eso-stroke.org>

**28. EUROPEAN STROKE ORGANISATION. Aschaffenburg**

Recommandations 2008 pour la prise en charge des infarctus cérébraux (Consulté le 12/10/2011)  
[http:// www.eso-stroke.org](http://www.eso-stroke.org)

**29. FONDS MONETAIRE INTERNATIONAL. Washington**

Côte d'Ivoire: Stratégie de réduction de la pauvreté ; rapport d'étape au titre de l'année 2009. Washington : FMI, 2009. 180p

**30. FRANCE. MINISTERE DES AFFAIRES ETRANGERES**

Optimiser les activités de la pharmacie version 8. Paris: MAE, 2003.

**31. GAKOU Y.**

Prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en unité de soins intensifs à l'hôpital du point G.

Th Med: Bamako, 2001. 01-M-78.

**32. GUILLON B., PLANCHON B., WOIMANT F.**

Prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en service de médecine interne générale, résultats d'une enquête de pratique,  
Rev. Med. Interne. 2001 ; 22 : 830-844.

**33. GUINDO G.Y.**

Prise en charge des accidents vasculaires cérébraux dans le service d'anesthésie de l'hôpital du Point G.  
Th Méd. Bamako, 2001.

**34. HACKE W. KASTE M, BLUHMKI E. et al.**

Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke  
N Engl J Med. 2008; 359(13): 1317-1329.

**35. HAUTE AUTORITE DE SANTE. Paris**

Synthèse des recommandations de bonne pratique ; Accidents vasculaire cérébral : prise en charge précoce. (Consulté le 30/10/2012)  
[http:// www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**36. HIRSH J, BAUER KA, DONATI MB et al.**

Parenteral anticoagulants: American college of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). CHEST 2008;133:141S-159S

**37. HUGUES F-C, LE JEUNE C.**

Thérapeutique. Paris: Masson, 2000: P9-18.

**38. IDALI B, MILOUDI Y, BENSLAMA A et al.**

Les facteurs pronostiques des accidents vasculaires cérébraux ischémiques dans un service de réanimation. *Maghreb Medical*. 1998; 10 -12.

**39. INSTITUT DE SYNERGIE DES SCIENCES DE LA SANTE. Brest**

Schémas d'anatomie : Veines basales. (Consulté le 29/08/2011)

<http://www.univbrest.fr>

**40. JACOBI J, FRASER GL, COURSIN DB et al.**

Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*. 2002; 30(1):119-141.

**41. KACOU A.**

Pratiques d'antibiothérapie au service d'Anesthésie-Réanimation du CHU de Yopougon.

*Th Pharm*: Abidjan, 2011, 1436.

**42. KHAWAR A.**

Propofol versus midazolam; sedation in mechanically ventilated patients. *Professional Med J*. Sept 2005; 12(3): 260-266.

**43. KOLAPO OK, VENTO S.**

Stroke: a realistic approach to a growing problem in sub-Saharan Africa is urgently needed. (Consulté le 23/08/13)

*Tropical Medicine & International Health*. June 2011; 16 (6): 707-710.

Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com>



**44. KOUROUMA M.**

Fréquence et intérêt de l'utilisation du score de Glasgow chez les patients comateux au service de réanimation de l'hôpital national Ignace Deen.

Th Méd. : Conakry, 2010.

**45. LANNUZEL A, SALMON V, MEVEL G, et al.**

Epidémiologie des accidents vasculaires cérébraux en Guadeloupe et rôle du trait drépanocytaire.

Rev Neurol. 1999 ; 155 : 351-356.

**46. MAHOUNGOU-GUIMBI KC, ELLENGA MBOLLA FB, BANDZOUZI-NDAMBA B et al.**

Prise en charge en réanimation des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (Brazzaville, Congo).

Rev. Afr. Anesth. Méd. Urg. 2012; 17(3).

**47. MATUJA W, JANABI M, KAZEMA R, et al.**

Stroke sub-types in Black Tanzanians: a retrospective study of computerized tomography scan diagnoses at Muhimbili National Hospital, Dar es Salaam.

Trop Doct 2004; 34: 144-146.

**48. MAUR N.**

Bêta-lactame: les céphalosporines in Vade-mecum des antibiotiques.

Paris: Maloine, 1990. P307-375.

**49. MICHAEL JR, GUERCI AD, KOEHLER R et al.**

Mechanism by which epinephrine augments cerebral and myocardial perfusion during pulmonary resuscitation in dogs.circulation.1984; 69: 822-835.

**50. MICHEL F, LEONE M, MARTIN C.**

Vasopresseurs. (Consulté le 23/08/2013)

Paris : Elsevier Masson, Les Essentiels, 2007. P487-496.

<http://www.sfar.org/acta>

**51. MOULIN M, COQUEREL A.**

Pharmacologie. 2e éd.

Paris: Masson, 2002. 845p. (Collection Abrégés, Connaissances et Pratique).

**52. NATAF S.**

Le tissu nerveux. (Consulté le 30/10/2011)

<http://histoblog.viabloga.com>

**53. NAVARRETE-NAVARRO P, RIVERA-FERNANDEZ R, LOPEZ-MUTUBERRIA MT et al.**

Outcome prediction in terms of functional disability and mortality at 1 year among ICU-admitted severe stroke patients: a prospective epidemiological study in the south of the European Union (EVASCAN Project, Andalusia, Spain). Intensive Care Med. 2003; 29: 1237-1244.

**54. NGO MAHOB M.**

Prise en charge des accidents vasculaires cérébraux dans le service d'anesthésie réanimation de l'hôpital Gabriel Touré.

Th Méd.: Bamako, 2004, 04-M-108.

**55. NICOLAS B, PATRICK R, BRUNO B.**

La réanimation neurochirurgicale. Paris: Springer, 2007. P457-458

**56. NIDHINANDANA S, RATANAKORN D, CHARNNARONG N et al.**

Blood Pressure Control among Stroke Patients in Thailand-The i-STROKE Study. (Consulté le 15/10/2013 )

J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013 Jun 22. Pii: S1052-3057(13)00123-7

[http:// researchpcm.com](http://researchpcm.com)

**57. NORRVING B, KISSELA B.**

The global burden of stroke and need for a continuum of care.

Neurology. 2013 Jan 15; 80(3 Supply 2): S5-12.

**58. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Genève**

Principales causes de décès dans le monde, aide-mémoire n°310 juin 2011. (Consulté le 28/10/2012)

<http://www.who.int>

**59. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Genève**

Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques: guide pratique.

Genève : OMS, 2004.

**60. PELLERIN C, MAUGET Y, BOUJU A et al.**

Accident vasculaire cérébral in Médecine d'urgence 2003.

Paris : Éd. Elsevier SAS, 2003.P107R117.

**61. RICCI S, CELANI MG, CANTISANI TA et al.**

Piracétam pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu.

(Consulté le 24/01/2013)

<http://summaries.cochrane.org>

**62. RODRIGUEZ-BAÑO J, NAVARRO MD, ROMERO L et al.**

Risk factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*.

Clin Microbiol Infect. 2008; 14:180-183

**63. RODRIGUEZ-GARCIA JL, BOTIA E, DE LA SIERRA A et al.**

Significance of elevated blood pressure and its management on the short-term outcome of patients with acute ischemic stroke.

Am J Hypertens. 2005 Mar; 18(3):379-384.

**64. ROSOW CE, MOSS J, PHILBIN DM et al.**

Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia.

Anesthesiology. 1982 Feb;56(2): 93-96.

**65. SAGUI E.**

Les accidents vasculaires cérébraux en Afrique subsaharienne.

Med Trop. 2007; 67 : 596-600

**66. SENE DIOUF F, MAPOURE NY, NDIAYE M et al.**

Pronostic des hémorragies intracérébrales avec coma dans une unité de neuroréanimation tropicale. Med trop. 2008; 68: 606-610

**67. SHIBUTANI K, INCHIOSA MA, SAWADA K et al.**

Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients: derivation of dosing weight («pharmacokinetic mass»). Anesthesiology 2004; 101: 603-13

**68. SOCIETE FRANÇAISE D'ANESTHESIE REANIMATION. Paris**  
**SOCIETE DE REANIMATION DE LANGUE FRANÇAISE. Paris**

Sédation, analgésie et curarisation en réanimation-Recommandations pour la pratique clinique.

Paris : Elsevier, 2000. (La collection de la SFAR)

**69. SOCIETE DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE. Paris**

14<sup>ème</sup> conférence de consensus organisée par la société de pathologie infectieuse de langue française. Paris.2002.Méd. Maladie Infectieuse ; 32 : 320-328

**70. SOCIETE FRANCOPHONE D'URGENCES MEDICALES. Paris**

Les accidents vasculaires cérébraux dans les services d'accueil et d'urgence.

Nice: SFUM, 1999. P130

**71. SOUKEHAL A, BENKADDOUR M, BOUKHERIS H et al.**

Surveillance des infections nosocomiales au service de réanimation polyvalente du CHU Beni Messous en 1997. Biologie Infectiologie ; 4(3) : 13-18.

**72. STEICHEIN O.**

Hypertension artérielle du sujet noir (Consulté le 04 /12/2013)

<http://larevuedupraticien.fr>

**73. STRONG K., MOTHERS C., BONITA R.**

Preventing stroke: Saving lives around the world.

*Lancet Neurol* 2007; 6: 182-187.

**74. TAVALLAEE M, FAHIMI F , KIANI S.**

Drug-use patterns in an intensive care unit of a hospital in Iran: an observational prospective study. *Int J Pharm. Pract.* 2010 Dec; 18(6): 370-376.

**75. TSHIBANDA L.**

Cours de base crâne et encéphale : Techniques d'imagerie et radio-anatomie. (Consulté le 30/10/2012)

[www.uclimaging.be/ecampus/.../des1\\_2007\\_crane\\_encephale.pdf](http://www.uclimaging.be/ecampus/.../des1_2007_crane_encephale.pdf)

**76. VALERY LF , MOHAMMAD HF, KRISHNAMURTHI R et al.**

Global and regional burden of stroke during 1990f 2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010.

*The Lancet*, Early Online Publication. 24 Oct 2013. (Consulté le 20/11/2013)

<http://www.thelancet.com>

**77. VALLET B, DUPUIS B, CHOPIN C.**

Dobutamine: mechanisms of action and use in acute cardiovascular pathology.

*Ann Cardiol Angeiol.* 1991 Jun; 40(6):397-402.

**78. VINCENT J-L.**

Le manuel de réanimation, soins intensifs et médecine d'urgence, 2<sup>e</sup> éd.

Paris: Springer, 2005. P 452-453

**79. VULETIC V, DIKANOVIC M, LEZAIC Z et al.**

Are we ready for intravenous thrombolysis in acute stroke treatment in our region? *Clin Croat.* 2011 Jun; 50(2):145-148.

**80. WHO. Genève**

ATC/DDD System.(consulté le 15-07-2012).

<http://www.whocc.no/atcddd>.(consulté le 15-07-2012).

**81. WHO COLLABORATING CENTER FOR DRUG STATISTICS. Oslo**

Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2010; 13<sup>th</sup> ed.

Oslo: WHO, 2009.

**82. YELNIK A, BRADAÏ N, COLLE F et al.**

Pronostic à long terme des AVC graves admis en réanimation. In : Journées thématiques SFAR 2004

Paris : Elsevier SAS, 2004.

<http://www.anesthesie-foch.org>

**ANNEXES**



**Annexe 1:** désignation, code ATC, DDJ et coût/DDJ des médicaments fréquemment prescrits qui haussent le coût de la prise en charge des AVC au service de réanimation du CHUY

| <b>DESIGNATION</b> | <b>Code ATC</b> | <b>DDJ<br/>(gramme)</b> | <b>Coût<br/>(FCFA/DDJ)</b> |
|--------------------|-----------------|-------------------------|----------------------------|
| CEFTRIAZONE        | J01DD04         | 2                       | 4730                       |
| MIDAZOLAM          | N05CD08         | 0,015                   | 4400                       |
| ENOXAPARINE        | B01AB05         | 2000                    | 1516                       |
| PARACETAMOL        | N02BE01         | 3                       | 4620                       |
| FENTANYL           | N02AB03         | 0,0007                  | 2058                       |
| PIRACETAM          | N06BX03         | 6                       | 1617                       |

**Annexe 2:** Liste des médicaments n'ayant pas de valeur DDD de référence, consommés dans la prise en charge des AVC au SRPV

| <b>Médicaments</b>     | <b>Code ATC</b> | <b>Quantité consommée (G)</b> |
|------------------------|-----------------|-------------------------------|
| ETAMSYLATE             | B02BX01         | 0,75                          |
| CITICOLINE             | N06BX06         | 3                             |
| PHLOROGLUCINOL HYDRATE | A03AX12         | 0,32                          |
| THIOPENTAL SODIQUE     | N01AF03         | 30                            |
| BROMURE DE VECURONIUM  | M03AC03         | 0,588                         |
| LIDOCAÏNE              | S02DA01         | 0,426                         |



**Annexe 4:** Canevas de recueil de données des médicaments consommés

| Numéro | Quantité de Principe actif consommée |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|--------|--------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|        | M1                                   | M2 | M3 | M4 | M5 | M6 | M7 | M8 | M9 | Mi |
|        |                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|        |                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|        |                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|        |                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|        |                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|        |                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|        |                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|        |                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|        |                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|        |                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|        |                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|        |                                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

M: médicaments

**Annexe 5:** Canevas de recueil de données des dépenses pharmaceutiques

| Numéro | CON Totale | CON M | CON PM | CON S | J1M | J1PM | J1S | J2M | J2PM | J2S | JiM | JiPM | JiS |
|--------|------------|-------|--------|-------|-----|------|-----|-----|------|-----|-----|------|-----|
|        |            |       |        |       |     |      |     |     |      |     |     |      |     |
|        |            |       |        |       |     |      |     |     |      |     |     |      |     |
|        |            |       |        |       |     |      |     |     |      |     |     |      |     |
|        |            |       |        |       |     |      |     |     |      |     |     |      |     |
|        |            |       |        |       |     |      |     |     |      |     |     |      |     |
|        |            |       |        |       |     |      |     |     |      |     |     |      |     |
|        |            |       |        |       |     |      |     |     |      |     |     |      |     |
|        |            |       |        |       |     |      |     |     |      |     |     |      |     |
|        |            |       |        |       |     |      |     |     |      |     |     |      |     |
|        |            |       |        |       |     |      |     |     |      |     |     |      |     |

J1: première journée de traitement

Ji: énième journée de traitement

M: médicaments

PM : dispositifs médicaux

CON : consommation

S : Solutés