

principalement :

- Des temps d'attentes souvent long avec des longues files surtout pendant les gardes et les heures de pointes (17h à 19h) et pendant la saison pluvieuse ;
- De longues distances parcourir d'une pharmacie de garde à l'autre ;
- De la disparité des prix des médicaments d'une officine à l'autre ;
- De la non disponibilité des médicaments dans certaines officines ;
- De l'insuffisance de sensibilisation et d'information des populations sur le fonctionnement des officines ;
- Du non respect du programme de garde ;
- Etc.

## Actions entreprises

L'action qui a toujours été privilégiées est la concertation et le dialogue entre tous les acteurs et le bénéficiaire. La dernière en date est un atelier tenu à Koudougou les 6 et 7 mai dernier. Le résultat de ces actions a abouti à ce que :

### Ministère de la santé

Le Ministre a :

- Institué des cadres périodiques de rencontres
- Mis en place un service d'inspection pharmaceutique qui assure le suivi des structures pharmaceutiques (grossistes et pharmacies)
- Octroyé de façon régulière des autorisations d'ouvertures des officines
- Renforcé l'application des textes réglementaires
- Mis en place un système de suivi de stocks pour éviter les ruptures.

### Organisations professionnelles

- L'ordre des pharmaciens en concertation avec le syndicat et l'APROPHARM a également entrepris de nombreuses actions au nombre desquelles :
- L'augmentation du nombre de pharmacies pendant la garde à la baisse du nombre de groupe qui passe de 5 à 4 ce qui donne une moyenne de 32 officines par groupe contre 25 antérieurement.
- La proposition de mise ne place d'une 2<sup>ème</sup> caisse pendant les périodes de grande affluence.
- Une très large diffusion du calendrier de garde.

- La mise en place d'un comité pour poursuivre la réflexion.
- L'amélioration de la communication avec la population.

## Les défis

Malgré les efforts consentis, il demeure des défis majeurs à relever par les pharmaciens. A ce propos, on peut retenir :

- L'insécurité qui gagne les officines due aux cambriolages et aux braquages répété (plus d'une vingtaine d'officines victimes depuis 2012 avec mort d'homme).
- Les difficultés de trésorerie : malgré l'absence d'étude pour le démontrer de nombreuses officines ont des difficultés de gestion ; cela se traduisant parfois par des limites de stock.
- La concurrence déloyale.
- La prolifération des médicaments de la rue
- La hausse de charges et surtout de temps de travail dus à la réorganisation depuis janvier 2014 les officines fonctionnent 49 heures/par semaine au lieu de 40 heures officiellement accepté par le code du travail au Burkina
- La non application de droit de substitution par les prescripteurs.
- Le non fonctionnement de la pharmacie hospitalière.
- Etc

## Suite de la page 44 (hépatite C: traitement)

### Considération économique

Les traitements de l'hépatite C sont excessivement chers et les médicaments ne sont pas toujours disponibles. Aucun médicament n'est enregistré à ce jour dans la nomenclature nationale du Burkina.

Un régime de peginterféron + ribavirine coûte entre 2 000 \$ US (1 000 000 FCFA) et 28 000 \$ US (14 000 000 FCFA) par personne. (4)

Les traitements à base de bocéprévir et télaprévir coûtent environ 55 000 \$ US (27 500 000 FCA) et 37 000 \$ US (18 500 000 FCA), respectivement, au Royaume-Uni pour une unité de traitement, en plus du coût de peginterféron + ribavirine. (4)

Le prix de gros aux États-Unis pour un traitement de 12 semaines avec sofosbuvir est de 84 000 \$ US (42 000 000 FCFA) et 66 000 \$ US (33 000 000 FCFA) pour le simeprévir (4)

Un accent particulier doit être mis sur la prévention par la sensibilisation et l'éducation.

### Extrait de la documentation du CeDIM

1. Prescrire rédaction : Hépatite C chronique: traitement. Idées force prescrire, décembre 2013. 7 pages
2. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Infectious Diseases Society of America and the American Associations for the Study of Liver Diseases, and the International Antiviral Society-USA. Août 2014. <http://hcvguidelines.org> consulté le 03/11/2014
3. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. European Association for the Study of the Liver. Avril 2014, 22 pages
4. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection. OMS, 2014. 122 pages

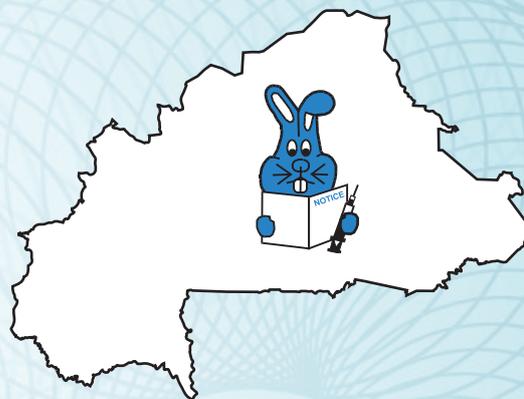
# La Lettre du CEDIM

*Bulletin d'information pharmacothérapeutique du Burkina Faso*

Publication trimestrielle du Centre de Documentation et d'Information sur le Médicament (CEDIM)

**19<sup>ème</sup> année - Volume 17- n° 59 - Septembre 2014**

ISSN 0796-7802



## SOMMAIRE

### ÉDITORIAL

Les épidémies en Afrique 34

### ACTUALITE

PEC des PVIH: Les nouvelles directives 35

Apport en sodium: attentions aux médicaments 38

### LE MÉDICAMENT

Ecraser un comprimé ou ouvrir une gélule:  
quelques incertitudes 39

### PATHOLOGIE

Hépatite C : traitement 42

### SAVOIRS ET PRATIQUES

Les formes pharmaceutiques destinés à la voie  
orale 45

### FORUM

Conférence de presse sur le fonctionnement des  
officines pharmaceutiques 47



**Pour un patient ayant des difficultés à avaler, le broyage d'un comprimé ou l'ouverture d'une gélule est une option souvent retenue. Cependant, cela pourrait exposer le patient ou la personne qui le manipule à des conséquences parfois graves.**

**EBOLA EST REEL ,  
AYONS DES GESTES QUI SAUVENT !!!**

**Directeur de Publication :**  
Ministère de la Santé

**Rédacteur en chef :**  
Dr Sandrine Kouassi

**Comité de rédaction (CR) :**  
Abdel Kader Sermé (gastro-entérologue) ; Patrick KAFANDO (pharmacien) ; Georgette Sanou (médecin) ; Jean Kaboré (neurologue) ; ; Patrice Zabsonré (cardiologue) ; Pierre I. Guissou (pharmacologue, toxicologue) ; Rasmané Semdé (galéniste) ; Rasmata Ouédraogo (pharmacien, biologiste) ; Dramane KANIA (pharmacien, biologiste) ; Emile OUEDRAOGO (pharmacien) ; Sonia KABORE (pédiatre) ; Souleymane FOFANA (pharmacien) ; Mamadou WENDSOURI (médecin) ; Ismaël DIALLO (médecin) ; Karfo KAPOANE (psychiatre) ; Dieudonné OUEDRAOGO (rhumatologue) ; Hubert TIENDREBEOGO (pharmacien) ; Patrice TAPSOBA (dermatologue) ; Gérard COULIBALY (néphrologue) ; Nicolas MEDA (médecin, santé publique) ; Paul KAIN (gynécologue) ; Thérèse Diallo (préparatrice en pharmacie)

**Rellecteurs hors CR pour ce numéro :**  
Thierry Tompougdi  
Ousmane Traoré  
**Solange Dioma/ouédraogo**

**Appui technique et financier :**  
- Organisation Mondiale de la Santé  
- Prescrire, Paris.

**Équipe du CEDIM :**  
Sandrine Kouassi ; Thérèse Diallo ;  
Kadiatou Zerbo ; Sabane Ouédraogo

**Adresse :**  
La Lettre du CEDIM  
411, Avenue Kumda Yôonré  
03 BP 7009 Ouagadougou 03  
Burkina Faso  
Tél. : (+226) 50 32 46 59  
Fax : (+226) 50 30 34 32  
Mail : postmaster@cedim-bf.org  
cedim@cenatrin.bf  
Site web : www.cedim-bf.org

**Impression :**  
PANAP - BURKINA  
Ouagadougou - Burkina Faso



La Lettre du CEDIM participe à l'ISDB, réseau international de revues indépendantes de formation en thérapeutique.

## Editorial : les épidémies en Afrique

Une épidémie est la survenue en excès, par rapport à ce qui est observé habituellement, de cas d'une maladie en un lieu et une période de temps. De tout temps, les épidémies ont eu un impact social important du fait de leurs conséquences sur la morbidité, la mortalité et la démographie. L'Afrique, depuis le début de l'année 2014, est secouée par une vague d'épidémies à maladies virales. La plus emblématique est celle à virus Ebola qui sévit en Afrique de l'ouest. Les dernières estimations de l'OMS font état d'environ 15 351 cas rapportés et 5459 décès avec une progression dans 6 pays dont la Guinée, le Liberia, La Sierra Léone, le Mali, l'Espagne et Etats unies. En novembre 2014 l'OMS a déclaré une flambée d'épidémie à la fièvre Lassa au Benin (avec 8 décès sur 14 cas suspect) et au Nigéria. Une épidémie à poliovirus dérivé de souche vaccinal (PVDVc) au soudan du Sud (2 cas confirmés) et à Madagascar (1 cas confirmé). A Madagascar c'est une épidémie de peste qui a fait déjà 40 décès sur 119 cas.

Encore plus, l'Afrique est le continent le plus touché par la pandémie du virus de l'immunodéficience acquise (VIH) dont elle paie le plus lourd tribut en termes de nombre de cas. Les dernières estimations de l'ONUSIDA font état de 24,7 millions de personnes infectés en Afrique sur 35 millions personnes infectés dans le monde.

Toutes ces maladies, pourtant bien connues car découverte il y a des dizaines d'années, continuent de mettre à rude épreuve les systèmes de santé en Afrique. Les raisons en sont multiples : manque de ressources financières, financement inapproprié, insuffisance de la coordination des actions, manque de ressources humaines qualifiées, plan de riposte parfois inexistant ou peu adapté, facteurs sociaux culturels, instabilité politique, conflits armés, faiblesse du système de santé, etc.

La plupart des systèmes de santé sont surtout basés sur l'accès aux soins de santé primaires ; et beaucoup moins sur la recherche-action. L'impuissance de notre système de santé à faire face à ces flambées épidémiques doit être analysée comme un retour d'expérience en vue d'une amélioration.

L'exemple de l'épidémie à Ebola devrait révolutionner les programmes de recherches de sorte à les orienter un peu plus vers la consolidation d'un système de santé solide qui sache prendre adéquatement les pathologies qui déciment les populations.

La gravité de l'épidémie à Ebola et le risque de propagation en Europe et aux Etats unis à booster la recherche occidentale contre cette maladie permettant de mettre au point deux candidats vaccins dont les essais cliniques sont réalisés en Afrique (Mali et Gambie) et en Europe (Suisse). Des traitements expérimentaux à base d'antiviraux sont également testés en Guinée.

Au Burkina Faso, bientôt nous allons faire face à la période d'épidémie à la méningite. Certes, les vaccins et les traitements existent mais nous ne sommes pas encore parvenus à éradiquer cette épidémie qui fait chaque année des décès. Avec l'épidémie à virus Ebola qui est à nos portes à travers le Mali, il est à craindre un scénario catastrophe si une épidémie de méningite venait à s'y mêler.

Il est donc urgent que les pays africains s'engagent résolument vers la recherche des solutions durables. Tout comme l'Europe a pu se débarrasser de la peste, il est aussi possible de se débarrasser de Ebola.

**La rédaction**



## Conférence de presse sur le fonctionnement des officines pharmaceutiques

Le 08 août 2014 l'Ordre nationale des pharmaciens du Burkina Faso (ONPBF) en collaboration avec le Ministère de la santé à travers la Direction générale de la pharmacie, du médicament et des laboratoires (DGPMML); le syndicat des pharmaciens et L'Association professionnelle des pharmaciens du privé (l'APROPHARM) a organisé une conférence de presse dans le but de donner l'information aux populations sur le fonctionnement de officines et l'ensemble des mesures prises par les autorités sanitaires et l'Ordre des pharmaciens du Burkina Faso en vue d'améliorer la disponibilité et l'accessibilité des médicaments. En effet le Ministère de la Santé a été interpellé plus d'une fois dans les médias (radio, journaux) par les populations sur le fonctionnement des officines jugées insuffisante par celle-ci. Elle est une première d'un processus de communication que l'ordre national des pharmaciens entreprend pour rassurer la population et leur permettre de se soigner dans de meilleures conditions. Nous vous livrons le message clé apporté par l'ordre au cours de cette conférence de presse.

Présentation de l'ordre

L'Ordre National des Pharmaciens du Burkina Faso (ONPBF) existe en tant que ordre unique depuis 2000. Dans le cadre de l'harmonisation au sein de l'espace CDEAO, il a été préconisé que les ordres soient créés par la loi. En respect de cette recommandation, l'Assemblée Nationale a pris la Loi N°027 2012/AN le 05 juin 2012 pour créer l'Ordre National des Pharmaciens du Burkina Faso qui regroupe tous les pharmaciens habilités à exercer leur profession dans notre pays quelques soit leur statut et domaine d'activité. A ce titre, l'Ordre compte aujourd'hui 690 pharmaciens contre 459 en 2009.

L'ordre est un auxiliaire du Ministère de la santé. Attributions de l'ONPBF

L'ONPBF a pour principales attributions (article 2 de la loi) de :

- Veiller au respect des valeurs fondamentales de la profession de pharmacien dont il assure la défense et la promotion.
- Veiller au respect des principes de moralité, de probité et dévouement indispensable à l'exercice de la pharmacie et de l'observance par tous les membres des devoirs professionnels ainsi que les règles édictées par le code de déontologie des pharmaciens.
- Défendre l'honneur et l'indépendance professionnelle des pharmaciens dont les décisions ne peuvent être dictées par des considérations autre que l'intérêt du patient et la santé publique.
- Assurer la confidentialité des données personnelles de la santé.
- Exiger une compétence reconnue garantissant la qualité et la sécurité des actes accomplis au service des patients et de la population.

### Organisation et fonctionnement de l'ONPBF

L'ONPBF comprend les organes suivants :

- Conseil national : il joue le rôle de coordination des activités des conseils régionaux
- Les conseils régionaux : Ouagadougou, Bobo Dioulasso, Fada-N'Gourma. Le conseil régional (article 9 de la loi) est chargé entre autre de : Veiller à l'exercice des attributions de l'Ordre national des pharmaciens dans la région ordinales. Organiser les tableaux de garde des officines pharmaceutiques. Statuer sur les inscriptions à l'ordre.

### Autres organisations

#### professionnelles des pharmaciens

En plus de l'ordre, les pharmaciens sont organisés en syndicat et association.

- Le Syndicat des pharmaciens dont les missions sont d'assurer la défense des intérêts matériels et moraux de ses membres qu'ils soient du publique ou privé.
- L'Association professionnelle des pharmaciens du privé (APROPHARM) dont le rôle est la défense des intérêts matériels et moraux des pharmaciens du secteur privé.

#### La région ordinaire de Ouagadougou

C'est la région dans laquelle d'énormes problèmes sont souvent soulevés concernant le fonctionnement des officines pharmaceutiques ainsi que la disponibilité des médicaments.

#### Situation des officines à Ouagadougou

Le nombre d'officines dans la ville de Ouagadougou a connu une évolution constante et considérable depuis les années 1990 à nos jours. De 02 au début des années 1980, ce nombre est de 108 en 2010 puis de à 130 à ce jour.

Les horaires d'ouverture des officines pharmaceutiques dans la ville de Ouagadougou sont les suivants : du lundi au vendredi 08h à 12h30 le matin et 15h30 à 20h l'après midi puis le samedi de 08h à 12h. Une garde est assurée par un groupe d'officines de 8h le samedi au samedi suivant à 8h.

#### Difficultés liées au fonctionnement des officines pharmaceutiques.

Des préoccupations sont souvent soulevées aussi bien par les pharmaciens que par le ministère de la santé, mais surtout par la population ; liées au fonctionnement des officines. Il s'agit

**Lyophilisats, alias lyocs.** La forme lyophilisat oral, alias lyoc, permet un délicatement rapide car elle est très poreuse et hydrophile. Les lyocs s'utilisent en les plaçant sous la langue (voie sublinguale) ou en les dispersant dans de l'eau destinée à être avalée.

**Comprimés à sucer :** pour une action locale. Un comprimé à sucer est un autre type de forme orale non destinée à la voie orale. Il ne doit pas être avalé mais sucé pour une action locale, notamment antiseptique ou anesthésique dans la bouche.

**Comprimés gastro-résistants.** Les formes gastro-résistantes sont appelées aussi formes à libération retardée ou différée. Elles sont destinées à résister à l'action du suc gastrique et à libérer la ou les substances actives dans le suc intestinal. L'objectif est de maintenir l'intégrité de la substance active jusqu'à sa libération dans l'intestin en évitant le contact avec l'acide gastrique par (exemple, l'oméprazole, la sulfasalazine). Cette formulation gastorésistante concerne aussi les substances actives irritantes pour l'estomac (par exemple l'aspirine).

**Comprimés à libération prolongée modifiée.** Les formes à libération prolongée contiennent une dose de substance active qui est libérée de façon graduelle et soutenue sur une période de temps définie. Elles sont conçues pour réduire la fréquence des administrations de substances actives de durée d'action brève, alors qu'on souhaite une action prolongée, comme avec la morphine, pour un soulagement sur une période d'une douleur chronique

### Différents types de capsules

Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, dont le contenu peut être solide, liquide ou de consistance pâteuse.

**Gélules, alias capsules à enveloppe dure.** Les gélules comportent une enveloppe constituée par l'emboîtement de deux parties cylindrique ouvertes à une extrémité, et dont le fond est hémisphérique. Elles contiennent la substance active sous forme de poudre ou de micro-granules enrobés. Avec certains médicaments, il est acceptable d'ouvrir les gélules, et d'administrer leur contenu en le mélangeant à un aliment. Ce contenu comporte parfois lui-même des éléments modifiant la libération de la substance active, ce qui justifie des précautions particulières. Par exemple, des gélules de morphine à libération prolongée renferment des micro-granules eux-mêmes enrobés à libération prolongée, à condition qu'ils ne soient ni croqués ni écrasés.

**Capsules à enveloppe molle.** Les capsules à enveloppe molle sont composées d'une seule pièce hermétique de gélatine et contiennent une substance active sous forme liquide, telle la vitamine E ou l'amantadine. Quand elles sont percées pour récupérer le contenu, généralement une suspension huileuse, une quantité variable reste dans l'enveloppe.

### Gommes : à mâcher et non avaler

Les gommes à mâcher médicamenteuses sont des préparations solides dont l'excipient principal est une gomme destinée à être mâchée sans être avalée, pour libérer la substance active dans la bouche, en vue d'une absorption locale. C'est par exemple le cas de la nicotine.

### Solutions, suspensions, sirops, poudres, granulés : faciles à avaler

D'autres formes pharmaceutiques destinées à être administrées par la voie orale sont particulièrement faciles à avaler.

Certaines sont d'emblée liquides. De très nombreux médicaments sont présentés sous forme de solutions simples administrées par un dispositif doseur ou sous forme de gouttes. Les suspensions buvables sont des préparations

de substances actives qui ne peuvent être dissoutes dans de l'eau.

Les émulsions buvables sont des préparations permettant de présenter des huiles telles que les paraffines liquides sous forme aromatisée et édulcorée.

Les sirops sont des préparations aqueuses sucrées et de consistance visqueuse.

D'autres sont sèches mais destinées à être mélangées avec de l'eau pour obtenir une suspension buvable. Les poudres sont composées de la substance active diluée ou non dans une poudre inerte telle que le lactose ou le sucre et conditionnées dans des paquets ou des sachets en papier ou en matière suffisamment étanche pour assurer une bonne conservation du produit.

Les granulés sont des grains solides, secs. Ce sont des agrégats de particules de poudres diverses cristallisées ou amorphes, d'une solidité suffisante pour permettre les manipulations divers et formulés pour se déliter diversement : granulés à dispersion ou dissolution rapide dans l'eau, granulés effervescents, granulés enrobés, granulés gastro-résistants, granulés à libérations modifiée.

©LDC

### Extrait de la documentation CeDIM

Prescrire rédaction "Ecraser un comprimé ou ouvrir une gélule : beaucoup d'incertitudes quelques dangers avérés". Rev Presc Avril 2014 ; 34(366) ; p.241-320

## Les nouvelles directives nationales de la prise en charge des Personnes vivant avec le VIH - SIDA au Burkina Faso en 2014

**Le Burkina Faso est engagé depuis 2007 dans le processus de passage à l'échelle de la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, par la décentralisation de la mise en œuvre au niveau des districts sanitaires. Ce processus de décentralisation et de passage à l'échelle a permis d'obtenir des résultats importants. Le renforcement de la mise en œuvre de cette stratégie nécessite une mise à jour des documents normatifs pour tenir compte de l'évolution des connaissances scientifiques et des directives au niveau international**

**D**epuis 1986, le Burkina Faso s'est engagé avec le soutien des partenaires internationaux, dans la lutte contre l'infection à VIH à travers une approche multisectorielle décentralisée et participative. La séroprévalence du VIH est passée de 7,17 % en 1997 à 1,0% en 2012 (rapports ONUSIDA de 1998 et 2013). La gratuité des traitements ARV depuis le 1er janvier 2010 a amélioré considérablement la couverture en ARV. En fin 2013 on notait 42145 patients sous traitement ARV répartis dans 100 structures de prise en charge médicale publiques, privées, confessionnelles et associatives/communautaires.

Afin de standardiser les attitudes diagnostiques et thérapeutiques, des directives nationales sont élaborées et régulièrement révisées (1995, 2003, 2008 et 2014) tenant compte des connaissances nouvelles et de l'évolution des normes internationales. Les directives ont pour but de rationaliser la prise en charge de l'infection à VIH.

Cet article présente les grandes lignes des recommandations nationales du Burkina Faso en 2014 en matière de prise en charge des personnes vivant avec le VIH.

### Organisation de la prise en charge de l'infection à VIH au Burkina Faso

L'organisation de la prise en charge médicale des PvVIH s'appuie sur le système de santé. Sa mise en œuvre opérationnelle repose sur des principes

directeurs. L'une des innovations des présentes directives 2014 est la prise en compte du respect des droits humains (stigmatisation, discrimination) dans les principes directeurs.

**Le circuit de la prise en charge et rôles des structures de la pyramide sanitaire:** Le circuit de la prise en charge de l'infection à VIH comprend le conseil – dépistage (centre de dépistage, SMI/PTME, PF, CDT/TB, IST), la prise en charge médicale (consultation médicale, examens de laboratoire, imagerie médicale, traitement médicamenteux et suivi thérapeutique) et la prise psycho-sociale (éducation thérapeutique, accompagnement psychologique, soutien social et économique).

Les directives de 2014 conservent les rôles anciennement dévolus aux hôpitaux tenant compte du plateau technique de chaque niveau (CHU, CHR ou hôpitaux de District). Quant aux CSPS, ils seront autorisés à initier et assurer le suivi du traitement antirétroviral (ARV) en cas de délégation de tâches

**Rôle du PSSLS-IST:** Au niveau central, le « Programme Sectoriel Santé de Lutte contre le Sida et les IST» en abrégé PSSLS-IST créé en 2010, a remplacé le Comité Ministériel de Lutte contre le sida du ministère de la santé (CMLS/Santé) dans la coordination de la prise en charge médicale de l'infection à VIH. Le PSSLS-IST, rattaché à la Direction de la Lutte contre la Maladie (DLM), est chargé d'orienter, d'organiser, de

coordonner, de suivre et d'évaluer les activités de lutte contre le VIH, le Sida et les Infections Sexuellement Transmissibles dans le secteur de la santé en collaboration avec toutes les structures centrales, intermédiaires et périphériques du secteur de la santé. Il constitue le relais entre le Ministère de la santé et le Secrétariat Permanent du Conseil National de Lutte contre le Sida et les IST (SP/CNLS-IST) pour la mise en œuvre du Cadre Stratégique de lutte contre le VIH, le Sida et les IST.

**La délégation de tâches:** Les directives de 2014 prévoient la délégation de certaines tâches médicales de prise en charge des PvVIH au personnel para médical afin d'atteindre les objectifs de la politique de décentralisation adoptée par le Burkina Faso. Ainsi, la prescription des ARVs est autorisée aux infirmiers, aux sages-femmes et maïeuticiens sous tutelle des médecins. Cela veut dire que l'infirmier doit demander l'avis du/des médecin(s) référant qui partage la responsabilité de cette prescription encadrée avec lui. Cette prescription des ARV par les infirmiers est limitée aux protocoles ARV de première ligne recommandés au plan national. Les infirmiers sont également autorisés à assurer le suivi clinique et para clinique des patients sous les protocoles ARV de première ligne et ceux en deuxième ligne stabilisés adressés par le médecin. L'initiation des schémas thérapeutiques ARV alternatifs de première ligne, des protocoles de deuxième et troisième lignes est toujours réservée aux médecins

## Les innovations dans l'arsenal thérapeutique de l'infection à VIH

Le *darunavir*, l'*atazanavir* et le *raltégravir* sont à présent disponibles au Burkina Faso. Par contre, les combinaisons contenant la *stavudine* (d4T) ne sont plus utilisées.

Le schéma thérapeutique de première ligne recommandé chez l'adulte ne comporte plus de *zidovudine* (AZT). Chez l'enfant, le schéma de 2ème ligne ne comporte plus la *didanosine* (ddI).

La prophylaxie primaire antituberculeuse à l'*isoniazide* est à présent autorisée. La prophylaxie ARV chez la femme enceinte correspond au traitement ARV de première ligne chez les adultes et est poursuivie après l'accouchement.

En plus de l'aide à l'observance et dans le but de renforcer l'observance, l'équipe de soin assure une éducation thérapeutique au patient vivant avec le VIH ou à son entourage afin de lui permettre de comprendre sa maladie et son traitement. Dans les recommandations actuelles, l'éducation thérapeutique doit être proposée systématiquement (au moins 3 séances par an) à tout patient. Elle est recommandée dans les situations de découverte de la maladie, de phase de préparation et initiation de traitements, de modification du traitement ARV avec ou sans échec thérapeutique, d'évènements intercurrents significatifs d'ordre psychosocial (rupture sentimentale, déménagement, prise ou perte d'emploi, formation d'un couple, etc.) ou médical (découverte d'une HTA, diabète, trouble lipidique...) et sur demande du patient. L'éducation thérapeutique fait intervenir tous les acteurs de la prise en charge : agents de santé, assistants sociaux, psychologue, agents communautaires, famille etc. dans un environnement sécurisant, confiant, confidentiel et dans une dynamique de concertation continue. Les supports de l'éducation thérapeutique sont le registre, le dossier d'éducation du patient (clinique, examens biologiques, immunologiques...), les brochures d'information (si disponibles), des échantillons de médicament pour visualiser la couleur, la forme et la taille. Certains outils seront également utilisés, le

chevalet et les piluliers pour la mise en pratique de la planification des prises journalières, les cartes, les contes, les marionnettes etc.

## Les nouveaux critères médicaux d'initiation d'un traitement ARV

Un patient (enfant ou adulte) doit être mis sous un TARV s'il présente les symptômes des stades cliniques de l'OMS 3 et 4 ou lorsque son taux de lymphocytes T CD4 est inférieur à 500 éléments par mm<sup>3</sup>. De plus, quel que soit le taux de CD4 et le stade clinique OMS, le patient doit être traité dans les 5 cas suivants : tuberculose active, co-infection par le VHB, femme vivant avec le VIH enceinte ou allaitante, partenaire séropositif dans un couple séro-discordant et enfant infecté par le VIH âgé de moins de 5 ans.

Tout enfant âgé de moins de 18 mois chez qui un diagnostic clinique présomptifs d'infection à VIH a été posé doit être traité

## Nouveaux schémas thérapeutiques (TARV) recommandé chez l'adulte

Les antirétroviraux (ARV) sont des médicaments qui bloquent l'entrée du virus dans la cellule cible ou inhibent l'activité d'enzymes indispensables à la réplication du VIH (la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase). A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement curatif de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le traitement par les ARV vise à augmenter la durée de vie du patient, à améliorer sa qualité de la vie, à restaurer son immunité, à diminuer le risque de transmission du VIH et à rendre la charge virale indétectable et le plus longtemps possible.

**Schémas de traitement ARV de la première ligne.** Le schéma de 1ère ligne recommandé chez l'adulte infecté par le VIH 1 est : *ténofovir* (TDF) + *emtricitabine* (FTC) + *efavirenz* (EFV).

Des alternatives thérapeutiques existent lorsque certains médicaments ne sont pas disponibles. L'*emtricitabine* (FTC) peut être remplacée par la *lamivudine* (3TC), l'*efavirenz* (EFV) par la *névirapine* (NVP) et le *ténofovir* (TDF) par la *zidovudine* (AZT) dans un régime AZT + 3TC + EFV.

Pour le VIH 2 ou la co-infection VIH 1+2, le schéma de 1ère intention recommandé est la combinaison TDF + FTC + LPV/r avec des schémas alternatifs TDF + 3TC + LPV/r et AZT + 3TC + LPV/r.

**Schémas de traitement ARV de la deuxième ligne.** Le changement de traitement de 1ère ligne à la 2ème ligne repose sur la preuve d'un échec virologique, clinique et/ou immunologique. Ne constituent plus des motifs valables de changement de protocoles thérapeutiques, la mauvaise observance, le désir de grossesse et la co-infection avec la tuberculose ou l'hépatite virale B.

Le changement fait appel à un nouveau protocole thérapeutique associant au moins 2 (au lieu de 3) nouveaux médicaments dont un médicament d'une nouvelle classe.

En cas d'infection à VIH 1, lorsque le protocole de la 1ère ligne était TDF + FTC + EFV, le protocole de la 2ème ligne sera soit AZT + 3TC + LPV/r (ou ATV/r) (association de 3 nouveaux médicaments dont un est de classe différente) ou soit AZT + FTC + LPV/r (ou ATV/r) (association de 2 nouveaux médicaments dont un est de classe différente).

Dans le cas d'une infection à VIH2 ou de co-infection VIH1+2, lorsque le protocole de la 1ère ligne du patient était le schéma recommandé TDF + FTC + LPV/r, le schéma thérapeutique de la 2ème ligne sera soit AZT + (3TC ou FTC) + LPV/r ou DRV/r ou soit ABC + DDI + LPV/RTV ou DRV/r

En cas d'échec de 2ème ligne de traitement, le patient doit être référé dans un centre de référence national où il pourra bénéficier d'un régime thérapeutique de 3ème ligne comportant des médicaments tels que *darunavir* (DRV), *raltégravir* (RAL) et *etravirine* (ETV) sur la base d'un génotypage VIH.

## Les formes pharmaceutiques pour la voie orale

Les formes pharmaceutiques destinés à la voies orales peuvent se présenter sous forme solide ou liquide et chaque présentation répond à des objectifs biens spécifique.

On nomme forme pharmaceutique d'un médicament l'aspect physique du médicament prêt à être utilisé : comprimé, gélule, par exemple. Cette forme est choisie selon plusieurs critères : critères physico-chimique de stabilité de la ou des substances, pour influencer sur la pharmacocinétique, pour influencer sur la libération active et ainsi sur sa biodisponibilité, et son devenir dans l'organisme ; critères pharmacodynamiques, pour apporter la dose optimale, durée de l'effet recherché ; critères d'acceptabilité par le patient, du point de vue du confort de la prise (couleur, goût) etc.

Connaitre les différentes formes pharmaceutiques et leurs particularités est important pour adapter le traitement quand un patient a des difficultés à avaler certains comprimés ou certaines gélules.



### Différents types de comprimés, pour différentes voies

#### et différents usages

Les comprimés sont des préparations solides sèches obtenues en agglomérant par compression un volume constant de particules. Ils contiennent une ou plusieurs subs-

tances actives par unité de prise. Ils sont préparés avec des excipients ou par des procédés particuliers visant à modifier la vitesse, le lieu, le moment de la libération de la ou des substances actives. Les excipients, sans activité thérapeutique, sont des diluants, des liants, des agents mouillants, des substances tampons, des colorants, des aromatisants, etc.

#### Comprimés simples non enrobés.

Les comprimés à libération simple sont faits de poudre comprimée. Destinés en générale à la voie orale, ils sont conçus pour se désagréger rapidement dans l'estomac. Ils sont parfois sécables, c'est-à-dire divisibles en doses égales.

**Barre de cassure n'est pas barre de sécabilité.** L'existence d'une barre centrale sur un comprimé ne signifie pas qu'il soit sécable.

Dans certains cas, il s'agit d'une base de cassure, qui n'est là que pour faciliter la prise du comprimé. Il n'est pas garanti qu'il y ait la même quantité de principe actif dans les parties du comprimé, pourtant de taille égale. Le résumé des caractéristiques (RCP) de la spécialité ne précise pas toujours s'il s'agit d'une barre de cassure ou de sécabilité.

**Comprimé enrobés : dragéifiés ou pelliculés.** La surface de ces comprimés est constituée d'une ou plusieurs couches de mélange de substances diverses (résines naturelles ou synthétiques, gommes, sucres, cires, etc.). L'enrobage ainsi obtenu protège la substance active de la lumière, masque un goût ou une odeur désagréable. Il améliore sa présentation, aide à son identification. Les comprimés enrobés de sucre sont dits dragéifiés.

Quand l'enrobage est mince le comprimé est dit pelliculé. Le pelliculage est un type d'enrobage qui consiste à enrober le principe actif avec un agent filmogène mince, homogène, lisse, souvent brillant et parfois coloré, sans action pharmacologique.

**Comprimés effervescents.** Les comprimés effervescents sont destinés à être dissous dans l'eau avant la prise. Le délitement de ces comprimés est assuré par un dégagement d'anhydride carbonique résultant de la réaction entre une substance acide et un carbonate souvent le bicarbonate de sodium. L'inconvénient est la quantité de sodium apporté par le comprimé (divers troubles cardiovasculaires sont augmentés avec les médicaments contenant de fortes quantités de sodium). Pour éviter un apport de sodium trop important, le bicarbonate de potassium ou le carbonate de lysine, ou d'autres carbonates sont parfois utilisés.

**Comprimés dispersibles.** Ce type de comprimé est destiné à être mélangé dans de l'eau pour obtenir une dispersion homogène.

**Comprimés orodispersibles.** Les comprimés orodispersibles sont conçus pour être placés dans la bouche et se déliter rapidement, sans apport d'eau, avant d'être avalés.

**Comprimés sublinguaux et comprimés gingivaux.** Les comprimés sublinguaux ne sont pas destinés à la voie orale, et ne doivent pas être avalés. Ils sont à placer sous la langue, pour que la substance active soit absorbée par voie sublinguale, par exemple la buprémorphine sublinguale et la trinitrine. De même, les comprimés gingivaux ne doivent pas être avalés et sont à placer dans la bouche contre la joue, pour que la substance active soit absorbée par la muqueuse, par exemple le fentanyl en comprimé gingival.

l'arrêt.

Les effets indésirables de l'*interféron alfa* (pégylé ou non) justifient une surveillance régulière, notamment au niveau hématologique, thyroïdien, psychique, ainsi qu'un examen de la rétine avant le début d'un traitement et une surveillance ophtalmologique tout au long du traitement.

Il importe de surveiller l'hémogramme des patients à la recherche d'une anémie ou d'une neutropénie en cas d'association de la ribavirine avec des médicaments ayant ces effets.

L'ajout du *bocéprévir* ou du *télaprévir* justifie une surveillance accrue de l'hémogramme, et pour le *télaprévir*, de l'apparition d'éventuels effets indésirables cutanés.

### Précautions particulières

#### Nouveau-nés, nourrissons et enfants

Chez les enfants, compte tenu de l'évolution naturelle de l'hépatite C généralement moins rapide que chez les adultes, un traitement ne paraît pas systématiquement nécessaire : le génotype, les lésions hépatiques et leur évolution sont à prendre en compte dans la décision de traitement ou non. (1)

Chez les enfants atteints d'hépatite C chronique active, l'efficacité de l'association *interféron alfa-2b* + *ribavirine* sur la charge virale est voisine de celle observée chez les adultes. Le *peginterféron alfa-b* a l'avantage d'une injection par semaine, au lieu de 3 avec l'*interféron alfa-2b*. Quand un traitement est prévu chez un enfant, le plus prudent semble de le différer si possible après le pic de croissance pubertaire. (1)

Chez les enfants, des dépressions et des risques suicidaires constituent le principal effet indésirable du traitement de l'hépatite C chronique. Dans cette population, le traitement provoque aussi un retard de croissance staturopondéral de réversibilité incertaine, imputable principalement aux troubles digestifs liés à l'*interféron alfa* (anorexie, nausée, vomissement, diarrhée). (1)

#### Co-infection par le HIV

Chez les patients atteints d'hépatite C chronique co-infectée par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH),

l'association *peginterféron alfa-2* + *ribavirine* a une efficacité virologique bien démontrée à court terme, pour les génotypes 2 et 3 virus de l'hépatite C. En l'absence de comparaison directe, l'effet virologique paraît moindre chez les patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite C qu'en cas d'hépatite C chronique sans infection par le VIH. (1)

Chez les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (HIV) et le virus de l'hépatite C, d'autres effets indésirables s'ajoutent aux effets indésirables habituels de l'association *interféron alfa* (pégylé ou non) + *ribavirine*, notamment une chute des lymphocytes T CD4+ dans les 4 premières semaines de traitement par interféron, réversibles après réduction des doses ou arrêt du médicament, et des acidoses lactiques (liés à certains traitements des antirétroviraux, notamment avec la *didanosine*). Les troubles hématologiques sont aussi plus fréquents. (1)

#### Grossesse

Les quelques données concernent les grossesses exposées aux interférons sont plutôt rassurantes en termes de malformations. Elles concordent avec l'absence d'effet tératogène des interférons chez l'animal. (1)

La *ribavirine* est à l'origine d'anomalie du sperme, et est tératogène. Aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse et à proximité de la naissance, la *ribavirine* expose les enfants à naître à des hémolyses. Chez les patients ayant une activité sexuelle, une contraception est indispensable durant le traitement et après son arrêt : 4 mois à 6 mois pour les femmes, 6 mois à 7 mois pour les hommes. (1)

#### Patients épileptiques

Les interférons sont susceptibles d'abaisser le seuil de convulsion. Chez les patients épileptiques, l'utilisation d'un interféron justifie parfois une adaptation du traitement antiépileptique. (1)

#### Patients diabétiques

Chez les patients traités pour un diabète, introduction et l'arrêt de l'*interféron alfa* (pégylé ou non) motivent une surveillance glycémique rapprochée afin de permettre notamment une adaptation des traitements hypoglycémisants. (1)

### Modalités pratiques

Chez les adultes, la posologie du *peginterféron alfa-2b* est de 1,5 microg/kg/semaine. Celle du *peginterféron alfa-2a* est de 180 microg/semaine (1, 2, 3). La *ribavirine* est administrée à raison de 1000 mg/jour en dessous de 75 kg, 1200 mg/jour au-dessus de 75 kg. Le *sofosbuvir* est administré 400 mg/jour, le *simeprévir* 150 mg/jours et le *daclatasvir* 60 mg/jour (2, 3). Un traitement par le *bocéprévir* nécessite la prise de 4 gélules trois fois par jour durant 24 à 32 semaines. La posologie du *télaprévir* est de 2 comprimés trois fois par jour durant 12 semaines. (1)

La durée du traitement n'est pas uniforme pour tous les patients atteints d'hépatite C chronique. Elle dépend du génotype, et de la virémie après 4 semaines de traitement. (1)

Le traitement standard dure 24 semaines quand il s'agit d'un virus de l'hépatite C de génotype 2 ou 3. Chez ces patients, un traitement par *peginterféron alfa* + *ribavirine* d'une durée de 12 ou 16 semaines a une efficacité semblant à peine inférieure à celle d'un traitement de 24 semaines, dès lors que la virémie devient indétectable au bout de 4 semaines. (1)

Chez les patients infectés par un virus de l'hépatite C de génotype 1 ou 4, la durée du traitement est de 48 semaines. Pour les patients infectés par un virus de génotype 1, quand la virémie initiale est faible et qu'elle devient indétectable après 4 semaines, un traitement limité à 24 semaines semble avoir une bonne efficacité virologique bien que les données soient moins solides. Abréger ce traitement, sous surveillance attentive, permet de diminuer l'exposition des patients aux effets indésirables des médicaments. (1) L'*interféron alfa* (pégylé ou non) est à conserver entre + 2°C et + 8°C.

suite à la page 48

## Nouveaux schémas du traitement ARV recommandé chez l'enfant au Burkina Faso

**Critères médicaux d'initiation d'un TARV chez l'enfant.** Chez tout enfant de moins de 5 ans infecté par le VIH, débiter le TARV quel que soit le taux de CD4 ou stades clinique OMS. Le TARV sera initié chez les enfants de 5 ans et plus lorsqu'ils présentent des symptômes de stades cliniques OMS 3 ou 4 ou bien lorsque le taux de lymphocytes T CD4 est inférieur à 500 éléments / mm<sup>3</sup>

### Schémas de traitement de la première ligne chez l'enfant.

Chez l'enfant âgé de moins de 3 ans, l'approche privilégiée est un schéma thérapeutique basé sur un inhibiteur de la protéase : *abacavir* (ABC) + *lamivudine* (3TC) + *lopinavir/ritonavir* (LPV/r). En cas de non disponibilité, l'*abacavir* (ABC) peut être remplacé par la *zidovudine* (AZT). Le *Lopinavir/ritonavir* (RPV/r) par la *nevirapine* (NVP) sauf en cas d'infection ou de co-infection à VIH2.

Chez l'enfant de 3-10 ans et chez l'adolescent de moins de 35 kg, le schéma recommandé comprend ABC + 3TC + EFV. Lorsque les médicaments ne sont pas disponibles, l'ABC peut être remplacé par l'AZT ou le *ténofovir* (TDF), la *lamivudine* (3TC) par l'*emtricitabine* (FTC) et l'EFV par la NVP.

Chez l'adolescent âgé de 10-19 ans et de poids corporel supérieur à 35 kg, l'option privilégiée est la même que chez l'adulte : TDF + FTC + EFV. Alternativement, le TDF peut être remplacé par l'AZT ou l'ABC, la FTC par le 3TC et l'EFV par la NVP

**Schémas de traitement ARV de deuxième ligne chez l'enfant (y compris chez l'adolescent).** Après échec d'un schéma thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne basé sur un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase (INNTI), il est recommandé d'utiliser comme TARV de 2<sup>ème</sup> ligne, 1 inhibiteur de protéase (IP) potentialisé + 2 inhibiteurs nucléosidiques (INTI) de la transcriptase inverse. L'IP privilégié est le LPV/r.

Après échec d'un schéma thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne basé sur du LPV/r, un enfant < 3 ans doit continuer à recevoir son TARV de 1<sup>ère</sup> ligne avec un renforcement de l'observance.

Après échec d'un schéma thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne basé sur du LPV/r, le TARV d'un enfant ≥ 3 ans doit être changé pour un TARV de 2<sup>ème</sup> ligne contenant 1INNTI + 2INTI. L'EFV est l'INNTI privilégié.

Après échec d'un TARV de 1<sup>ère</sup> ligne contenant ABC ou TDF + 3TC (ou FTC), l'option privilégiée comme base d'INTI pour le TARV de deuxième ligne est AZT + 3TC.

Après échec d'un TARV de 1<sup>ère</sup> ligne contenant AZT + 3TC (ou FTC), l'option privilégiée comme base d'INTI pour le TARV de 2<sup>ème</sup> ligne est ABC ou TDF + 3TC (ou FTC). Le TDF ne peut être administré que chez l'enfant de plus de 2 ans.

## Nouveaux schémas du traitement ARV recommandés chez la femme enceinte au Burkina Faso

**Prévention de la TME du VIH-1.** Le schéma du TARV est : TDF + FTC + EFV. Les formes combinées à doses fixes de 3 ARV en prise unique par jour sont préférées.

**Prévention de la TME du VIH-2 ou VIH1+2.** Le schéma du TARV est : TDF + FTC + LPV/r

**Le TARV à l'accouchement et en post-partum chez une femme infectée par le VIH.** En cas de sérologie positive au VIH-1, elle sera traitée selon le schéma national de première ligne : TDF + FTC + EFV. Pour les femmes infectées par le VIH2 ou VIH1+2 le protocole de traitement ARV est : TDF + FTC + LPV/r.

## La prise en charge des co-infections

**Schémas du traitement ARV recommandé chez les adultes co-infectés Tuberculose/VIH au Burkina Faso.** Chez les malades

co-infectés TB/VIH, la priorité est le traitement de la tuberculose.

Tous les patients co-infectés TB/VIH sont éligibles d'office au TARV. Ce traitement doit débiter le plus tôt possible dès que le traitement antituberculeux est bien toléré en particulier chez les patients ayant un taux de CD4 de moins de 500 cellules/μl. Les traitements recommandés sont

En cas de co-infections VIH1 et TB : TDF + FTC + EFV ou AZT + 3TC + EFV

En cas de co-infection VIH1+2 ou VIH2 et TB : TDF + FTC + LPV/r + RTV (super-boosté) ou AZT + 3TC + ABC ou AZT + 3TC + LPV/r + RTV (super-boosté)

Les PvVIH sous ARV depuis moins de 6 mois et qui auraient développé une TB doivent continuer le même schéma thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne pour les régimes suivants : TDF+ FTC + EFV ou TDF + 3TC + EFV ou AZT + 3TC + EFV ou AZT + 3TC + ABC. Mais il faut substituer la NVP avec l'EFV pour les schémas de première ligne contenant la NVP (TDF + FTC + NVP, TDF + 3TC + NVP, AZT + 3TC + NVP). Pour les patients sous TDF + FTC + LPV/r, la dose du *ritonavir* (RTV) sera augmenté à 400 mg deux fois c'est-à-dire LPV/r 400 mg deux fois par jour. Pour les schémas de 2<sup>ème</sup> ligne, il convient d'augmenter la dose du *ritonavir* (RTV)

**Schémas du traitement ARV recommandé chez les enfants co-infectés TB/VIH au Burkina Faso.** En cas co-infection TB/VIH chez l'enfant, le TARV doit débiter le plus tôt possible dès que le traitement antituberculeux est bien toléré. La NVP peut être utilisée en cas de non disponibilité de l'ABC sirop ou d'allergie à l'ABC. La prophylaxie primaire antituberculeuse à l'*isoniazide* est autorisée à raison de 10 mg/kg/j sans dépasser 300 mg/j.

**Co-infection VIH-Hépatite B.** L'infection à VIH modifie l'histoire naturelle de l'infection à VHB en accélérant la progression de la fibrose hépatique qui aboutit à la cirrhose. Les médicaments ARV efficaces sur le VHB sont : *lamivudine* (3TC), *tenofovir* (TDF), *emtricitabine* (FTC) et la combinaison

ARV recommandée en cas de co-infection VIH/VHB est : TDF + FTC + EFV. En cas d'échec du traitement ARV, le 3TC doit être maintenu dans le régime de 2<sup>ème</sup> ligne.

**Co-infection VIH-Hépatite C.** L'infection par le VIH accélère l'évolution de l'hépatite C vers le stade de fibrose et d'hépatocarcinome. En cas d'indication au traitement ARV chez un patient ayant une co-infection VIH-hépatite C, le régime conseillé reste le même que chez les patients non-infectés par le VHC.

**Co-infection VIH-Paludisme.** Le paludisme et l'infection à VIH ont plusieurs interactions. Les formes graves du paludisme sont plus fréquentes chez les PvVIH. Les combinaisons à base d'artémisinine contenant de l'*amodiaquine* doivent si possible être évitées chez les PvVIH recevant de l'AZT (risque de neutropénie) ou de l'EFV (risque de toxicité hépatique). En alternative, proposer de la combinaison *artemether + luméfantine* qui présente un moindre risque.

Chez la femme enceinte infectée par le VIH, la prophylaxie par le *cotrimoxazole* tient lieu de prophylaxie antipaludique.

### Interactions plantes médicinales et traitement ARV

L'utilisation concomitante de plantes médicinales et d'ARV est très répandue chez les personnes vivant avec le VIH au Burkina Faso. Cependant, les plantes médicinales sont généralement très riches en groupes chimiques avec des propriétés pharmacologiques variées. Certaines renferment des molécules capables d'accélérer et/ou d'inhiber la résorption, l'élimination, la métabolisation enzymatique des ARV ou la circulation de ces médicaments dans l'organisme. L'utilisation simultanée des plantes médicinales peut entraîner une modification significative de la concentration plasmatique des ARV ou de leurs métabolites et plus généralement leur pharmacocinétique chez le patient traité, et être à l'origine d'un échec thérapeutique, de l'apparition d'une chimiorésistance aux ARV, ou encore d'un risque de toxicité (d'une exacerbation des effets indésirables). L'*Allium cepa* (oignon) et *Alium sativum* (ail) retardent le métabolisme des inhibiteurs de la

protéase. *Aloe buettneri* (aloès), *Aloe vera* et *Cassia sieberiana* (sindian) réduisent considérablement le temps d'absorption digestive des médicaments ARV. Le *Chrysanthellum americanum* (camomille d'or) augmente la vitesse de métabolisation des ARV. *Combretum micranthum* (kinkeliba) et *Euphorbia hirta* (Le sien robert) augmentent l'élimination de médicaments comme l'indinavir, métabolisés au niveau du foie et excrétés par voie biliaire.

©LDC

### Extrait de la documentation du CeDIM

1. "Normes et protocoles de prise en charge médicale Des personnes vivant avec le VIH au Burkina Faso" 2014

## Apport en sodium chez l'adulte et chez l'enfant : attention aux médicaments riches en sodium

Les maladies non transmissibles (MNT) constituent la principale cause de mortalité et de morbidité à l'échelle mondiale et les interventions destinées à en réduire la charge présente un très bon rapport coût-efficacité (1). Un apport élevé en sodium a été associé à plusieurs MNT (dont l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires et les accidents vasculaires cérébraux) et diminuer cet apport pourrait permettre de réduire la tension artérielle et le risque de certaines MNT qui lui sont associées (1).

Les données récemment collectées à ce sujet montrent qu'à travers le monde, les populations consomment plus de sodium que ce qui est physiologiquement nécessaire (1). Bien souvent, cette consommation est très supérieure à celle que l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommande actuellement pour l'adulte, à savoir 2 g de sodium par jour (soit 5 g de sel par jour). Chez l'enfant, l'apport maximum recommandé, qui est de 2

g/jour pour l'adulte, devrait revu à la baisse en fonction des besoins énergétiques selon l'âge.(1)

Certains médicaments, notamment les comprimés effervescents, contiennent une quantité notable de sodium (2). Une étude cas/témoins publiée fin 2013 a recherché si la prise de tels médicaments avait un effet cardiovasculaire détectable à partir d'une vaste base de données britannique de soins ambulatoires de patients âgés de plus de 18 ans suivis en moyenne durant 7ans (2). La prescription de comprimés contenant une forte quantité de sodium a été comparée chez 61072 patients victimes d'un premier épisode d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou mort d'un événement vasculaire, versus autant de patients témoins non atteints (2).

Après prise en compte de divers facteurs confondants, les résultats de l'analyse ont montré que les patients atteints avaient été davantage exposés à des comprimés contenant une forte quantité de sodium que les témoins, avec

un risque relatif estimé d'environ 1,16 (IC à 95% ; 1,12 à 1,21) (2). Le délai médian entre la date de première prescription et la survenue de l'effet indésirable cardiovasculaire a été d'environ 4 ans (2). Le risque d'hypertension artérielle est apparu multiplié par environ 7 (IC 95 : 6,7 à 7,7) chez les patients exposés à ces médicaments chargé en sodium par rapport aux témoins (2). La mortalité, toutes causes confondues, a été multipliée par 1,28 (IC95 : 1,23 à 1,33) (2)

Une réduction de l'apport sodé diminue la pression artérielle et vraisemblablement la fréquence des accidents vasculaires cérébraux et de maladies cardiovasculaires (1,2).

©LDC

### Extrait de la documentation CeDIM

1. «Directives sur l'apport en sodium chez l'adulte et chez l'enfant». OMS 2014  
2. Prescrire rédaction : «Médicaments riches en sodium : effet indésirables cardiovasculaires parfois mortels». Rev.Pres, 2014 ; 34 (366) P274

buivre en association avec la ribavirine et l'interféron est la fatigue, maux de tête, nausée, insomnie, anémie. (3)

Les effets indésirables observés dans la combinaison simprevir plus la ribavirine et l'interféron sont hypersensibilité, prurit, nausée. (3)

Le *daclatasvir* expose à des effets indésirables à type de fatigue, nausée, maux de tête. (3)

### Patients non répondeurs ou en rechute

Environ 25% à 50% des patients atteints d'hépatite C chronique sont en échec virologique après traitement par bithérapie *peginterféron alfa + ribavirine*, soit d'emblée (patients non répondeurs), soit à distance d'un premier traitement initialement efficace (patients en rechute). (1)

Génotype 1

Chez les patients infectés par le génotype 1 et qui n'ont pas répondu aux traitements par *peginterféron alfa + ribavirine* et soit *bocéprévir* ou *télaprévir*, la combinaison *sofosbuvir* et *daclatasvir* pendant 24 semaines donne des taux de réponse virologique de 100% et 95% avec ou sans *ribavirine* respectivement. (3)

### Autres génotypes

Chez les patients dont le génotype du virus de l'hépatite C est autre que le génotype 1, une surveillance sans traitement est souvent l'option la plus prudente (1).

Lorsqu'un traitement est nécessaire les essais cliniques ont montré l'efficacité des combinaisons à base de *sofosbuvir* et *ribavirine* pour le génotype 2. L'association *peginterféron alfa + ribavirine + sofosbuvir* pour les génotypes 3, 4, 5, et 6. (2, 3, 4)

Chez les patients en rechute, proposer la reprise d'une bithérapie par *peginterféron alfa + ribavirine* paraît justifié, quand il s'agit d'une infection par un génotype autre que le génotype 1. Dans un essai clinique non comparatif, la reprise du traitement a permis une disparition durable de virus chez environ 40% des patients en rechute. (1)

### Option à écarter

Chez des patients en rechute ou non répondeurs après un traitement par

*peginterféron alfa + ribavirine*, une monothérapie prolongée par *peginterféron alfa* à faible dose ne prévient pas l'aggravation de l'hépatite C, selon un essai chez 1050 patients. (1)

Les monothérapies à base de *peginterféron*, *ribavirine*, ou un antiviral à action direct quel que soit le génotype sont à écarter.

### Interactions médicamenteuses

Les principales interactions médicamenteuses de l'interféron alfa (pégylé ou non) sont liées à une addition d'effets indésirables, notamment avec d'autres médicaments à l'origine de troubles neuropsychiques, hématologiques, cardiaques, rénaux, d'hyperglycémies, de pneumopathies interstitielles, etc. Par ailleurs, l'interféron alfa s'oppose aux effets des antidépresseurs, antiépileptiques, hypolipémiants et hypoglycémisants. Il augmente les effets indésirables de la *théophylline*, du *fluorouracil* et des antivitaminés K. (1)

Les principales interactions médicamenteuses auxquelles expose la *ribavirine* sont liées à une addition d'effets indésirables, notamment avec d'autres médicaments à l'origine de troubles hématologiques, de neuropathies périphériques, d'hyperuricémies ou de photosensibilités. La *ribavirine* expose à une diminution de l'efficacité de la *zidovudine*, de la *lamivudine* ou de la *stavudine*, en inhibant la phosphorylation nécessaire à leur activation. D'autre part, l'association de la *ribavirine* avec de la *didanosine* expose à une augmentation des effets indésirables de la *didanosine*. Une altération de la fonction rénale, notamment par association avec des médicaments néphrotoxiques, diminue l'élimination de la *ribavirine* avec une augmentation du risque de ses effets dose-dépendants. (1)

Le *bocéprévir* et le *télaprévir* sont métabolisés en partie par les isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5 du cytochrome P450. Ils inhibent ces isoenzymes. Ce sont des substrats et des inhibiteurs de la glycoprotéine P. cela fait prévoir de très nombreuses interactions d'ordre pharmacocinétiques. Ils exposent aussi à des interactions médicamenteuses par addition d'effets indésirables, notamment avec d'autres médicaments à l'origine

d'anémies, d'hypokaliémies, de neutropénies et de troubles cardiaques. Ils modifient les effets des antivitaminés K et du dabigatran. Le *bocéprévir* diminue la biodisponibilité des inhibiteurs de la protéase du HIV (*atazanavir*, *darunavir* et *lopinavir*) de près de la moitié. D'autre part, le *lopinavir* et le *darunavir* diminuent la biodisponibilité du *bocéprévir*, avec diminution de l'efficacité antivirale. Le *télaprévir* expose à une diminution des effets des contraceptifs hormonaux : mieux vaut recourir à un moyen de contraception non hormonal et jusqu'à 2 mois après son arrêt. (1)

Le *sofosbuvir* ne doit pas être administré avec les inducteurs de la glycoprotéine P tel que la rifampicine, la *carbamazépine* et la *phénytoïne* qui abaisse son efficacité thérapeutique. (3)

L'administration du *simeprévir* avec les inhibiteurs du cytochrome P450 3A n'est pas recommandée. Ce sont : les anticonvulsivants (*carbamazépine*, *oxcarbazépine*, *phénobarbital*, *phénytoïne*), des antibiotiques (*érythromycine*, *clarithromycine*, *rifampicine*, *rifabutine*, *rifapentine*), les antifongiques administrés par voie systémique (*itraconazole*, *kétoconazole*, *posaconazole*, *fluconazole*, *voriconazole*), le dexaméthasone, le cisapride, les produits à base de plantes (lait chardon des champs, le millepertuis) et un certain nombre de médicaments antirétroviraux (éfavirenz, délavirdine, étravirine, névirapine, ritonavir, et tout inhibiteur de la protéase du VIH, bousté ou non par le ritonavir). (3)

Très peu d'information sur les interactions médicamenteuse avec le *daclatasvir* sont disponible. Le *daclatasvir* est un substrat du CYP450 et un substrat ou un inhibiteur de la glycoprotéine P. chez les patients co-infectés par le HIV les doses de *daclatasvir* doivent être ajustées. 30 mg/jour chez les patients qui reçoivent de l'*atazanavir/ritonavir* et 90 mg/jour pour ceux qui reçoivent *efavirenz*. (3)

### Surveillance condition d'arrêt des traitements

Chez un patient atteint d'une hépatite C chronique traitée, une surveillance est préconisée avec recherche de l'ARN viral réalisée à 3 mois et à 12 mois pendant le traitement et 6 mois après

## Hépatite C chronique : traitement

**Certains patients atteints d'hépatite C chronique sont à risque de complications hépatiques graves parfois mortelles. L'association Peginterféron alfa + ribavirine constitue le traitement de référence avec une efficacité démontrée pour la prévention des complications. De nouveaux traitements ont fait leurs apparitions. Cependant leur coût exorbitant vient priver de nombreux malades à l'accès aux traitements.**

Le traitement de l'hépatite C chronique fait appel aux *interférons alfa* (pégylés ou non) associés avec la *ribavirine*. Ce traitement n'est pas à proposer à tous les patients atteints d'hépatite C. (1)

### Objectifs principaux du traitement, critères d'intervention

Chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C (HCV), le traitement vise à réduire le risque de complications, principalement la cirrhose et le cancer du foie. (1, 2, 3)

Un traitement est recommandé pour les patients porteurs du virus de l'hépatite C qui sont le plus à risque de progression vers une cirrhose : signes de fibrose associés à une nécrose ou une inflammation au moins modérée (score METAVIR supérieur ou égale à F2). (1, 2, 3)

### Les traitements

#### Agir sans médicament

La consommation d'alcool joue un rôle aggravant au cours d'une hépatite C. Il est prudent de conseiller l'abstinence. (1)

Mieux vaut éviter les médicaments particulièrement hépatotoxiques au cours d'une hépatite C chronique, ainsi que les immunodépresseurs, qui exposent à une aggravation des troubles liés à l'hépatite C. (1)

#### Traitement médicamenteux initial

##### Premier choix

Chez les adultes atteints d'hépatite C chronique, quand un traitement médicamenteux paraît souhaitable, le traitement de premier choix est une bithérapie *peginterféron alfa-2a ou alfa-2b* associé avec la *ribavirine*. (1, 2, 3, 4) Selon une synthèse méthodique, cette association permet de réduire l'incidence des conséquences cliniques de l'infection. Ce traitement rend la virémie indétectable de manière prolongée chez environ 50% des patients traités,

voire chez 70% à 80% des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 (1, 3). Par ailleurs, selon les résultats de plusieurs essais, l'interféron (pégylé ou non) associé ou avec la ribavirine est efficace en prévention des hépatocarcinomes, surtout quand la charge virale devient indétectable. (1)

Le traitement, de plusieurs mois, par *peginterféron alfa-2 + ribavirine* est difficile à supporter. La fréquence des arrêts de traitement pour événement indésirable a été de 4% à 15% lors des essais. (1)

Les effets indésirables de l'interféron alfa (pégylé ou non) sont fréquents, notamment des syndromes pseudo-grippaux, partiellement soulagés par le paracétamol. Sont aussi observés des troubles neuropsychiques (anxiétés, irritabilités, dépression, états suicidaires, idées d'homicides, convulsions, etc.), des troubles thyroïdiens, cardiovasculaires, visuels, auditifs, digestifs, et aussi des hépatites ; des maladies auto-immunes ; des pneumopathies interstitielles ; des hypertriglycémies ; des hyperglycémies ; des atteintes rénales ; etc. (1,)

L'association de la ribavirine avec l'interféron alfa (pégylé ou non) expose aux effets indésirables de l'interféron alfa auxquelles s'ajoutent notamment des : hémolyses ; éruptions cutanées dont des syndromes de Steven-Johnson et de Lyell, éclaircissement de la peau, photosensibilités, psoriasis ; neuropathies périphériques, lymphadénopathies ; pancréatites ; accidents cardiovasculaires (embolies pulmonaires, syncopes, œdèmes périphériques) ; atteintes dentaires ; etc. Parmi les effets indésirables graves, l'hémolyse est l'un des effets indésirables fréquents et préoccupants de cette association. (1)

#### Autres options

Le *bocéprévir* et le *télaprévir* sont les premières générations d'antiviraux à

action directe utilisés dans les hépatites C chroniques causées par le virus de génotype 1 (3, 4). L'ajout de *bocéprévir* ou de *télaprévir* à l'association *peginterféron alfa + ribavirine* augmente la proportion de patients chez qui l'ARN viral reste indétectable (1). Cependant, le profil d'effet indésirable de ces combinaisons n'est pas favorable comparé à d'autres combinaisons avec le *simeprévir*, *sofosbuvir*, *daclatasvir*, qui semble être mieux toléré et efficace (3). Les nouvelles recommandations thérapeutiques sont plutôt basées sur ces nouvelles molécules associées ou non à la peginterféron alfa et à la ribavirine avec des durées plus courtes (12 à 24 semaines).

Chez les patients atteints d'hépatites C chroniques causées par un virus de génotype 1 non encore traités, l'ajout de *sofosbuvir* à l'association *peginterféron alfa + ribavirine* a permis d'avoir une réponse virologique soutenue à 12 semaines après arrêt de traitement chez 89% des patients. Chez les patients avec une cirrhose le taux de réponse virologique à 12 mois était inférieur à ceux qui ne présentaient pas de cirrhose (soit 80% vs 92% respectivement) (2, 3).

Les patients naïfs de tout traitement et chez qui l'interféron n'est pas recommandé l'association *sofosbuvir* plus *simeprévir* avec ou sans ribavirine a montré dans l'essai clinique COSMOS des taux de réponses virologiques allant de 79% à 100% selon le groupe. (2, 3)

Des traitements alternatifs avec l'association de *simeprévir* (ou *Daclatasvir*) plus *ribavirine* plus *interféron* ou *sofosbuvir* plus *ribavirine* peuvent être envisagés selon le sous-type du génotype 1 (1a, 1b) et du stade de l'infection.

Le *simeprévir*, *sofosbuvir*, *daclatasvir* sont de nouvelles molécules autorisées en Europe et aux États-Unis il n'y a pas assez de recul quant à leurs effets indésirables.

Le profil d'effet indésirable de la sofos-

## Ecraser un comprimé ou ouvrir une gélule : beaucoup d'incertitudes, quelques dangers avérés.

Pour un patient ayant des difficultés à avaler, le broyage d'un comprimé ou l'ouverture d'une gélule est une option souvent retenue. Cependant, cela pourrait exposer le patient ou la personne qui le manipule à des conséquences parfois graves.



Certains patients, des personnes âgées surtout, souffrent de troubles de la déglutition et éprouvent des difficultés à avaler des comprimés ou des gélules trop volumineux : patients déments, parkinsoniens, ayant une diminution de la production de salive (xérostomie), une dysphagie, patients atteints de divers troubles neurologiques, etc. Les enfants, surtout les jeunes, ont aussi des difficultés à avaler des médicaments.

Ces difficultés à avaler des médicaments sont une cause d'échec du traitement par omission de prises, et de fausses routes. Pour s'affranchir de ces difficultés, le personnel soignant, l'entourage des patients ou le patient lui-même en viennent souvent à écraser des comprimés, ouvrir les gélules, et mélanger les débris ou la poudre ainsi obtenus avec de la nourriture ou avec un liquide.

Quelles sont les conséquences concrètes de ces gestes pour le patient, son entourage et les soignants ? Quand une forme pharmaceutique se révèle inadaptée au patient, comment y remédier ? Sans aborder le cas des patients alimentés via une sonde de nourriture, quelles sont les conséquences ?

### Gare aux perturbations de l'absorption et à leurs conséquences

Les formes pharmaceutiques destinées à la voie orale sont multiples avec des caractéristiques variées. Ecraser un comprimé ou ouvrir une gélule

entraîne une modification de la forme pharmaceutique. Cela expose à des perturbations de la vitesse et de l'ampleur de l'absorption de la substance active par l'organisme. Dans certaines situations, les conséquences sont des surdoses ou des sous-doses

Médicaments à marge thérapeutique étroite : surdoses. Les risques liés à une surdose sont d'autant plus importants qu'il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite, pour lequel l'écart est faible entre les concentrations plasmatiques thérapeutiques et les concentrations plasmatiques toxiques. Une faible variation de la concentration expose à des effets indésirables parfois graves. C'est le cas de médicaments à base de *carbamazépine*, de *digoxine*, de *lithium*, de *théophylline*, de *phénytoïne*, de *phénobarbital* etc. Par exemple le broyage de comprimés de digoxine, un anti arythmique bradycardisant, expose à des troubles du rythme cardiaque.

L'ouverture d'une gélule de *dabigatran*, un anticoagulant par voie orale, augmente la biodisponibilité du *dabigatran* d'environ 75% et expose à un risque d'hémorragies. Il est important d'informer les patients et les soignants du danger, et de s'assurer de leur bonne compréhension de ne pas mâcher, ni ouvrir la gélule de ce médicament.

Formes à libération prolongée ou modifiée : surdoses. Quand une forme pharmaceutique à libération prolongée est détériorée, la libération de la substance active et son absorption ne sont plus freinées, ce qui aboutit à une surdose.

Ainsi, une patiente hospitalisée de 70 ans, ayant des difficultés à déglutir, a souffert d'un coma et d'une dépression respiratoire après la prise de comprimés broyés d'*oxycodone* à libération prolongée.

Des hypotensions artérielles ou des malaises ont été rapportés après la prise de comprimés à libération prolongée, broyés, de *prazosine* ou d'*alfuzo-*

*sine*, des alpha-1 bloquants ; ainsi que des hypoglycémies avec des comprimés écrasés de *gliclazide* à libération modifiée, un sulfamide hypoglycémiant.

Surdoses parfois mortelles. Une patiente âgée a mâché une forme à libération prolongée de *diltiazem*, un inhibiteur calcique, trop volumineuse pour elle. Elle s'est vite sentie étourdie, faible, somnolente. Elle était bradycarde. Cette forme à libération prolongée a été remplacée par une forme à libération immédiate, plus facile à avaler. Plus tard, le médecin ayant oublié cet épisode, a prescrit de nouveau du *diltiazem* à libération prolongée, dispensé par un pharmacien ne connaissant pas cette patiente. Celle-ci a continué à mâcher le médicament et est morte trois jours plus tard.

Une femme de 38 ans, hospitalisée en détresse respiratoire liée à un œdème pulmonaire et une pneumonie, prenait du labétalol, de la nifédipine à libération prolongée ainsi que de *l'hydralazine*. Les médicaments ont tous été broyés avant leur administration. Une bradycardie et un arrêt cardiaque sont survenus. La patiente a été réanimée, mais dès le lendemain les comprimés de *labétalol* (dose diminuée) et de *nifédipine* à libération prolongée ont été à nouveau broyés avant administration : une bradycardie sévère et une hypotension artérielle sont survenues entraînant la mort de la patiente.

Enrobage gastro-résistant détruit : sous-doses. Les comprimés gastro-résistants et les gélules contenant des éléments gastro-résistants sont destinés à libérer la substance active au-delà de l'estomac. Il s'agit en général de protéger la substance active de l'acidité gastrique.

Quand la protection gastro-résistante est détruite par le broyage, des sous-doses sont à prévoir, par exemple avec des comprimés gastro-résistants de *sulfasalazine*, de *bisacodyl*, ou d'inhibiteur de la pompe à protons.

### Ulcération par contact et amertume révélée

Le broyage de comprimés ou l'ouverture de gélules expose à des ulcérations buccales ou digestives par contact avec la substance active.

Ainsi, le broyage de comprimés contenant du sulfate de fer a entraîné des ulcérations buccales voire des nécroses. Des ulcérations buccales persistantes ont été rapportées par des patients qui suçaient ou laissaient fondre des comprimés de *diphosphonate*.

Le broyage des microcapsules de chlorure de potassium contenues par exemple dans une gélule de Diffu K® expose à des ulcérations et des perforations intestinales.

L'enrobage des comprimés permet de masquer un goût désagréable, une amertume prononcée par exemple. Le broyage laisse apparaître ce goût et le mélange obtenu avec la nourriture s'avère parfois difficile à ingérer par le patient.

### Erreurs, doses incomplètes et altérations de la substance active

Le broyage des comprimés et l'ouverture des gélules rendent impossible l'identification du médicament, conduisent à n'administrer que des doses incomplètes, ou à administrer une substance active altérée par la lumière ou l'humidité.

**Identification du médicament impossible.** Le broyage dans un mortier rend l'identification impossible, surtout quand l'on écrase plusieurs médicaments ensemble. Le risque d'erreurs de patient au moment de l'administration est augmenté. Les patients âgés, qui prennent souvent plusieurs médicaments sont particulièrement exposés.

Une résidente d'un établissement de soins a été hospitalisée en urgence et son voisin de table a souffert d'une hémorragie à la suite d'échanges réguliers de desserts dans lesquels étaient écrasés tous les médicaments des patients.

**Doses incomplètes.** Des études en pédiatrie ont montré que la dose administrée après avoir broyé ou coupé un comprimé, ne correspond plus à la dose initiale présente dans le comprimé.

La dose finale est diminuée en raison

de l'absorption de particules de médicaments sur les parois du récipient ayant servi à écraser. Ceci est d'autant plus important quand les parois du récipient présentent des aspérités.

Par ailleurs, le mélange à un véhicule alimentaire de la poudre obtenue par le broyage d'un comprimé ou du contenu des gélules préalablement ouvertes n'est parfois pas totalement absorbé. La variabilité des doses administrées expose particulièrement à des conséquences cliniques dans le cas de médicaments à marge thérapeutique étroite.

**Dispositif d'écrasement commun à plusieurs patients :** contamination croisée. L'utilisation d'un dispositif d'écrasement, pilon et mortier par exemple, commun à plusieurs patients, conduit à administrer des particules de médicaments d'un patient à un autre par contamination du dispositif mal nettoyé entre deux utilisations.

**Exposition à la lumière ou à l'humidité :** substances active altérée. Certaines substances actives sont sensibles à la lumière ou à l'humidité. Par exemple, le furosemide, un diurétique, la midodrine, un sympathomimétique, la nifédipine, un inhibiteur calcique, sont sensibles à la lumière. Broyer un comprimé ou ouvrir une gélule d'une telle substance expose à l'altération de la substance active. Couper un comprimé plusieurs jours à l'avance aussi.

Après le broyage d'un comprimé ou l'ouverture d'une gélule et le mélange à de l'eau ou à un autre véhicule alimentaire, la prise par le patient ne doit pas tarder afin d'éviter une altération du principe actif.

**Incompatibilité physicochimique.** Le broyage simultané de plusieurs médicaments provoque le contact des substances actives entre elles, avec un risque d'incompatibilité physicochimique et des conséquences mal connues pour le patient.

Certains médicaments multicouches sont conçus pour séparer des substances incompatibles chimiquement entre elles, ou pour obtenir une formulation permettant une libération à plusieurs temps de la substance active (par exemple Xatral® LP® à base d'*alfuzosine*).

### Exposition de l'entourage et des soignants.

Le broyage des comprimés et l'ouverture des gélules exposent aux substances actives ceux qui les pratiquent : les soignants, l'entourage du patient, voire le patient lui-même.

Allergies de contact très diverses. Des cas d'allergies de contact au visage, au cou, aux mains, etc. ont été rapportés suite à l'exposition répétée de soignants à des particules de *donépézil*, un médicament utilisé dans la maladie d'Alzheimer, de *piroxicam*, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), ou de *tétrazépam*, une benzodiazépine. Ces soignants écraseraient les médicaments de patients ayant des troubles de la déglutition.

Une mère a écrasé pendant un an les comprimés d'azathioprine, un immunodépresseur, pour son fils atteint de leucémie ayant des difficultés à avaler les comprimés entiers. Une allergie de contact sévère est survenue chez la mère.

**Cytotoxiques : cancérogènes, tératogènes.** Broyer un comprimé ou ouvrir une gélule contenant une substance cytotoxique expose le manipulateur et les personnes de l'entourage aux particules de médicament libérées dans l'environnement et à ses effets indésirables cancérogènes ou tératogènes. Il est important d'informer le personnel soignant et l'entourage du patient des risques d'exposition à des particules de cytotoxique. Le danger justifie de s'entourer des précautions nécessaires afin d'éviter le contact cutané et l'inhalation de particules : port de gants, de masque, etc.

**Autres médicaments tératogènes ou foetotoxiques.** Broyer un comprimé ou ouvrir une gélule contenant une substance tératogène expose les femmes enceintes à des particules de médicaments susceptibles de nuire à l'enfant à naître. La prudence est mise chez les femmes en âge de procréer et susceptibles d'être enceintes.

Par exemple, le *bosentan*, un vasodilatateur oral utilisé dans l'hypertension artérielle pulmonaire, et le *miglustat*, un inhibiteur de la glucosylcéramide synthétase, sont tératogènes. Selon le résumé des caractéristiques (RCP), il ne faut pas exposer les

femmes enceintes au contact avec le finastéride, un inhibiteur de la 5 alpha-réductase : le pelliculage du comprimé est conçu pour éviter tout contact et absorption percutanée. Le finastéride expose à des anomalies des organes génitaux externes du fœtus masculin.

**Et aussi.** Un homme a consulté un ophtalmologiste pour une dilatation persistante de la pupille gauche et subi divers examens dont une IRM et une angiographie cérébrale. Il s'est avéré qu'il avait écrasé des comprimés d'*alimémazine* pour un proche avant de mettre ses lentilles de contact ; des particules de ce médicament atropinique étaient restées sur ses doigts.

### Broyer ou non un comprimé, ouvrir ou non une gélule : comment décider ?

Quand il est difficile pour un patient d'avaler un médicament, il revient aux soignants de chercher à adapter le traitement.

**Le médicament est-il vraiment justifié ?** La première étape est de réexaminer la balance bénéfices-risques du médicament dans cette situation, et de vérifier s'il est vraiment justifié.

Utiliser une autre voie, une autre forme pharmaceutique. Quand le médicament paraît justifié, mais que le patient a des difficultés à avaler, la disponibilité d'une voie d'administration plus adaptée est à rechercher.

Les spécialités conçus pour la voie transdermique, la voie injectable et la voie rectale, ont l'avantage d'éviter toute fausse route, mais ont leurs inconvénients propres.

Quand le risque de fausse route est minime, une forme orale adaptée peut être une forme liquide buvable, des comprimés effervescents, des formes pour suspension buvable est parfois utile, mais expose parfois à d'autres inconvénients à prendre en compte.

**Utiliser un médicament voisin plus adapté.** Prescrire un autre médicament de la même classe pharmaceutique plus adaptée est parfois une option alternative.

Quelques sources d'information. Les informations utiles sur les conséquences du broyage d'un comprimé ou de l'ouverture d'une gélule se trouvent parfois dans plusieurs sources : notice,

résumé des caractéristiques (RCP), courriers des firmes pharmaceutiques, publications, etc. Des discordances existent parfois entre ces sources.

Des modalités d'administration précises (type d'aliment, température de l'aliment, etc.) sont parfois disponibles dans le (RCP). Ainsi, dans le RCP de l'hydroxycarbamide (alias hydroxyurée), un cytotoxique, il est mentionné que la gélule peut être ouverte et son contenu mélangé à un verre d'eau ; et pour la forme comprimé, il est proposé de le mettre dans de l'eau pour qu'il se désagrège avant de le mélanger avec un sirop par exemple. Ces manipulations exposent à des particules de cytotoxique.

En France, des listes de médicaments avec les risques liés à l'écrasement des comprimés et l'ouverture des gélules ont été établies par des observatoires des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (Omedit) régionaux. Ces listes mises en ligne, en accès libre, fournissent des informations pharmaceutiques, étayées par une bibliographie, sur le danger ou non d'écraser un comprimé ou d'ouvrir une gélule.

En 2012, le National Institute for Occupational Safety and Health (Niosh) états-unien a publié une liste de substances cancérigènes ou tératogènes, classées par dénomination commune internationale (DCI), qui, suite au broyage d'un comprimé ou l'ouverture d'une gélule, exposent le manipulateur à un risque de toxicité aiguë ou chronique.

### En pratique

Quand un patient a des difficultés de déglutition, et qu'il n'y a pas d'alternative satisfaisante à écraser le comprimé ou ouvrir une gélule pour assurer les prises d'un médicament, les conséquences pour le patient de cette pratique sont en général mal connues. La balance bénéfices-risques du médicament ainsi administré est en général très incertaine.

Mieux vaut se poser une série de questions avant de décider d'une prise de comprimés écrasés ou de gélules ouvertes, telles que celles listées en encadré. Quand le choix d'écraser les comprimés ou ouvrir les gélules est retenu, les arguments qui ont motivé ce choix souvent délicat sont à mentionner dans le dossier du patient,

pour Il est prudent de porter une attention particulière aux effets du médicament, en termes d'efficacité et en termes d'effets indésirables, pour éventuellement adapter le traitement. Les effets indésirables observés sont à notifier afin de partager les observations avec l'ensemble des soignants, informer les autres soignants.

©LDC

### Extrait de la documentation CeDIM

Prescrire rédaction Ecraser un comprimé ou ouvrir une gélule : beaucoup d'incertitudes quelques dangers avérés . Rev Presc Avril 2014 ; 34(366) ; p.241-320

### Avant d'écraser un comprimé ou d'ouvrir une gélule...

Avant de décider d'écraser un comprimé, ou d'ouvrir une gélule pour administrer un patient, mieux vaut se poser quelques questions et se documenter pour y apporter une réponse.

- Quels sont les objectifs du traitement ? La balance bénéfices-risques du médicament dans cette situation est-elle vraiment favorable ?
- Ce médicament est-il le meilleur choix pour ce patient ?
- Y a-t-il une voie d'administration satisfaisante pour ce patient autre que la voie orale ?
- Existe-t-il un médicament avec une balance bénéfices-risques favorable disponible sous une forme plus adaptée
- Le médicament est-il un médicament à marge thérapeutique étroite ?
- S'agit-il de comprimés ou de gélules à libération simple, modifiée ou prolongée ?
- Conséquence de l'écrasement du comprimé ou de l'ouverture de la gélule : quelles sont les mentions dans la notice et le résumé des caractéristiques (RCP) du médicament ? Que disent les autres sources d'informations ?
- La balance bénéfices-risques du médicament administré après écrasement du comprimé ou ouverture de la gélule est-elle acceptable après prise en compte des incertitudes dans ces conditions ?