

La Lettre du CEDIM

Bulletin d'information pharmacothérapeutique du Burkina Faso
Publication trimestrielle du Centre de Documentation et d'Information sur le Médicament (CEDIM)

14^{ème} année - Volume 12 - n° 40 - Juin 2009

ISSN 0796-7802



SOMMAIRE

ÉDITORIAL

Corriger les incohérences18

ACTUALITÉS

Retrait de paracétamol +
dextropropoxyphène19

Grippe A/H1N1 et antiviraux 20

LE MÉDICAMENT

Mieux prescrire les fluoroquinolones 21

Fièvre chez l'enfant : en rester
au paracétamol 23

PATHOLOGIE

Asthme : diagnostic et évolution 24

SAVOIRS ET PRATIQUES

Médicaments et alimentation27

FORUM

Contrefaçon de médicaments30

LA PAGE DU CEDIM

Nouvelles acquisitions documentaires32



Le phénomène des médicaments de la rue a pris des proportions inquiétantes. Au Sénégal, des brigands vont jusqu'à cambrioler, à mains armées, les pharmacies de la ville pour approvisionner le marché illicite. Les autorités des pays concernés par ce phénomène gagneraient à prendre leurs responsabilités.

ISSN 0796-7802

Directeur de Publication :
Ministère de la Santé

Rédacteur en chef : Dr Clotaire Nanga

Comité de rédaction (CR) :

Pr Kaboré Jean (Neurologue, CHUYO) -
Dr Kintéga Y. Jonas (pharmacien,
Pharmacie Mamsi, Tenkodogo) - Pr
Ouédraogo Rasmata (biologiste, UFR/
SDS et CHUP-CDG) - Pr Guissou I.
Pierre (pharmacologue, toxicologue ;
UFR/SDS et CHUYO) - Dr Somda N.
Paul (pharmacien inspecteur, IGSS) - Pr
Sondo Blaise (médecin santé publique ;
UFR/SDS) ; Dr Traoré Abdoulaye
(médecin santé publique ; UFR/SDS) ; Pr
Zabsonré Patrice, (médecin cardiologue
UFR/SDS) ; Pr Semdé Rasmané
(Pharmacien Galéniste, UFR/SDS) ; Dr
Kiéma B. Béranger (Pharmacien, DPV),
Pr Sermé Abdel Kader (gastro-
entérologue CHUYO), Dr Sanou
Georgette (médecin, CADSS), M. Koné
Mamadou (attaché de santé, CEDIM),
Mme Diallo Thérèse (préparatrice en
pharmacie, CEDIM), Dr Keita Ramata
(Pharmacien, CEDIM)

Relecteurs hors CR pour ce numéro :

Jacques Juillard (Médecin, LRP); Jean-
Pierre Noiry (Médecin, LRP); Gisèle
Badoum (Médecin, CHNYO); Philippe
Mura (Médecin, LRP);

Appui technique et financier :

- Organisation Mondiale de la Santé
- La Revue Prescrire, Paris (LRP)

Équipe du CEDIM :

Clotaire Nanga; Thérèse Diallo;
Mamadou Koné; Kadiatou Zerbo;
Claudine Tougma, Ramata Kéita; Henry
Wambi Ouédraogo

Adresse :

La Lettre du CEDIM
411, Avenue Kumda Yôonré
03 B.P. 7009 Ouagadougou 03
Burkina Faso
Tél. : (+226) 50 32 46 59
Fax : (+226) 50 30 34 32
Mail : postmaster@cedim-bf.org
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.

CORRIGER LES INCOHÉRENCES

Watimkèta est un village à situé dans la banlieue de Ouagadougou. Dans cette localité, un centre de santé confessionnelle fait sa renommée. Les patients viennent de partout, souvent de plusieurs dizaines de kilomètres pour consulter. La consultation étant considérée comme moins cher, et les médicaments à prix "abordable". Mais à voir de près, les choses ne sont pas si rose : dans cette structure confessionnelle, on consulte environ 200 patients par jour, souvent entre 08 heures et 14 heures ; voire plus de patients pendant les périodes de forte transmission de paludisme. Les médicaments prescrits sur des carnets de consultation sont délivrés selon le nombre de comprimés déterminés pour le traitement, sans plus. Parmi les médicaments prescrits, on y retrouve encore de l'*amodiaquine*, prescrite en monothérapie, ...on ne sait pour quelle affection.

Comme on peut bien le constater, dans le centre de santé de Watimkèta, les agents travaillent en dehors des recommandations officielles. Le guide de stratégies diagnostiques et de traitement (GDT) est clair. Il définit les conditions minimales d'une bonne consultation médicale, et précise la conduite à tenir à l'issue de cette consultation. Le GDT précise aussi les médicaments à prescrire et les posologies y sont suffisamment explicites pour les affections prises en charge dans les structures de soins de base.

À Watimkèta, les consultations sont expéditives (moins de 2 minutes par patient en moyenne), et les prescriptions souvent irrationnelles. Hormis les incohérences des prescriptions, des agents peu formés distribuent les médicaments, bien sûr sans un regard indépendant sur les prescriptions. Et les comprimés donnés au nombre juste fait courir le risque de traitement incomplet quand un seul comprimé est perdu.

Il semble que les structures confessionnelles s'approvisionnent directement auprès des grossistes-répartiteurs, sans passer par le dépôt répartiteurs des districts. Dans le cas de Watimkèta, des quantités d'*amodiaquine* sont commandées et distribuées aux patients, en monothérapie. Pourquoi vent-on encore de l'*amodiaquine* non associée chez les grossistes-répartiteurs ? Le protocole national de prise en charge du paludisme recommande les associations à base d'artémisinine (ACT) notamment *artésunate + amodiaquine*, *Artémether + luméfantrine* dans le cas du traitement du paludisme simple. Selon le Martindale, ouvrage de référence mondiale sur les médicaments et la version électronique du dictionnaire Vidal 2009, l'*amodiaquine* n'a aucune autre utilisation que pour son action antiparasitaire et insecticide.

Le cas de Watimkèta n'est malheureusement pas isolé. Bien d'autres structures similaires sévissent dans notre pays. Et ce sont les centres de santé publics situés à proximité qui héritent des résistances microbiennes provoquées par les usages irrationnels des médicaments. Il n'est pas cohérent que des guides de pratique clinique soient mis à la disposition de certaines structures de soins de santé primaires et que d'autres les ignorent, si on veut parvenir à une meilleure qualité des soins. Des contrôles plus rigoureux sont à mettre en œuvre dans toutes les structures de soins, et au besoin, les conventions signées entre l'État et les structures privées sont à revoir. Ce n'est pas cohérent que l'*amodiaquine* soit encore disponible en monothérapie. De meilleures formulations existent maintenant, on peut bien retirer les conditionnements en vrac ■

La Rédaction

RETRAIT DU MARCHÉ EUROPÉEN DE L'ASSOCIATION PARACÉTAMOL-DEXTROPROPOXYPHÈNE

Les médicaments à base de dextropropoxyphène disparaîtrons bientôt des officines. Mieux vaut bien gérer la transition des traitements contre la douleur.

L'agence européenne du médicament (EMA) s'est enfin résolu à recommander le retrait du marché de l'association *dextropropoxyphène + paracétamol*. La France a attendu cette recommandation pour décider ce retrait, contrairement à d'autres pays européens qui l'avaient déjà effectué. Il reste aux soignants à informer les patients qu'en réalité cette association est trop dangereuse par rapport à ses bénéfices, et qu'elle peut être remplacée utilement par d'autres antalgiques, à commencer par le paracétamol, seul, ou, si besoin, associé à la codéine.

Les risques mortels liés à l'association antalgique *dextropropoxyphène + paracétamol* sont connus depuis longtemps, et son absence d'intérêt thérapeutique par rapport au *paracétamol* non associé aussi. Depuis le début des années 2000, plusieurs pays ont fait le choix de retirer du marché cette association, dont l'Angleterre, le Pays de Galles, la Suède et la Suisse. Début 2009, un Comité de spécialistes de l'agence américaine du médicament (FDA) a lui aussi demandé le retrait de ce médicament (1, 2).

En rappel, le *dextropropoxyphène* est un opiacé apparenté à la méthadone. Il est commercialisé depuis plus de 40 ans dans certains pays. Cette substance expose les patients à des risques de dépression respiratoire, de perturbation de la conduction cardiaque, voire de décès, notamment en cas d'insuffisance rénale et chez les patients âgés (3,4).

L'association *paracétamol + dextropropoxyphène* a une balance

bénéfices-risques défavorable sans avantage démontré sur le paracétamol non associé (1,3,5,6).

Le retrait de cette association est un soulagement pour de nombreux patients, mais aussi pour les professionnels conscients des risques que courent les patients. Le Burkina Faso est entrain d'organiser la pharmacovigilance. Les dégâts causés par l'association *dextropropoxyphène + paracétamol* ne sont pas connus dans ce pays. Les autorités de réglementation pharmaceutique n'ont pas encore réagi à l'annonce de l'EMA, mais mieux vaut ne pas attendre pas que la source des médicaments à base de *dextropropoxyphène* tarissent avant de comprendre que ces médicaments sont retirés.

À présent, il appartient aux soignants d'informer les patients qu'en réalité cette association est trop dangereuse par rapport à ses bénéfices, et qu'elle peut être remplacée utilement par d'autres antalgiques. Il reste aussi aux soignants, avec les patients, à gérer la transition, parfois délicate, d'un traitement à l'autre. En effet, l'arrêt de commercialisation des spécialités à base de *dextropropoxyphène* dans les pays de l'Union européenne particulièrement en France va avoir pour effet la disparition de ces médicaments dans les circuits officiels des pays africains francophones, et obliger à arrêter les traitements en cours.

Avant tout arrêt un bilan de l'intensité de la douleur, de son origine et de son mécanisme supposé est nécessaire.

Quatre solutions sont à envisager successivement : arrêt pur et simple

du traitement antalgique continu, substitution par *paracétamol*, le traitement de référence pour les douleurs faibles à modérées, substitution par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), association *paracétamol + AINS*, association *paracétamol + codéine* qui est l'opioïde faible avec la balance bénéfices-risques la plus favorable.

Certaines douleurs évolutives justifient la prescription d'un dérivé morphinique. Certaines douleurs neuropathiques relèvent d'un traitement spécifique. L'arrêt du *dextropropoxyphène* doit toujours être progressif pour éviter un syndrome de manque. Les modalités pratiques de son remplacement éventuel varient selon le traitement antalgique envisagé ■

©LDC

1- Cedim Rédaction "Tramadol et dextropropoxyphène : comment éviter les risques inutiles aux patients" *Lettr Cedim* 2007 ; 10 (31) : 3.

2- Dextropropoxyphène + paracétamol : retrait enfin annoncé en France *Rev Prescrire* 2007 ; 27 (287) : 735.

3- Prescrire Rédaction "Dextropropoxyphène : encore des décès" *Rev Prescrire* 2007 ; 27 (282) : 274.

4- Prescrire Rédaction "L'Agence française des produits de santé est-elle avant tout au service des patients, ou au service des firmes pharmaceutiques ?" *Rev Prescrire* 2005 ; 25 (266) : 793-796.

5- Prescrire Rédaction "Dextropropoxyphène associé : retrait du marché suédois" *Rev Prescrire* 2005 25 (265) : 665.

6- "Dextropropoxyphène". In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site internet <http://www.medicinescomplete.com> consulté le 25/01/2007 : 9 pages.

NOUVELLE GRIPPE A/H1N1 ET ANTIVIRAUX

Début juin 2009, chez les malades ayant une grippe sévère due au nouveau virus A/H1N1, l'efficacité clinique des antiviraux a été très peu évaluée, et reste incertaine.

En avril 2009, un nouveau virus de la grippe, de type A/H1N1, a été identifié, puis s'est propagé dans le monde entier. Début juin, quelques dizaines de cas graves et de décès ont été rapportés. Les antiviraux, tels que l'*oséltamivir* (Tamiflu[®]) et le *zanamivir* (Relenza[®]), n'ont pas d'efficacité démontrée en prévention des complications de la grippe saisonnière. Avec le temps, le développement de résistances et les effets indésirables graves sont mieux connus, notamment neuropsychiques, cutanés et à type de saignements digestifs. En avril 2009, les nouveaux virus A/H1N1 étaient sensibles in vitro à l'*oséltamivir* et au *zanamivir*, mais pas aux dérivés de l'*amantadine* (Mantadix[®]). Quelles sont les preuves, début juin 2009, d'efficacité clinique en cas d'infection sévère ?

Au 1er juin 2009, selon un compte rendu de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 17 410 infections confirmées par le virus A/H1N1 ont été recensées dans le monde (a). L'effet d'un éventuel traitement par antiviral ne semble pas avoir été analysé, ni chez les malades ayant un syndrome grippal sévère, ni chez ceux traités par ventilation mécanique. Sur 74 décès liés au virus A/H1N1 au Mexique, le compte rendu de l'OMS a mentionné qu'un traitement antiviral avait été instauré chez au moins 27 de ces malades, débuté pour la moitié d'entre eux entre 1 jour et 8 jours après le début des symptômes. En Californie, parmi 30 patients hospitalisés pour une grippe sévère, confirmée ou probable à A/H1N1, la moitié ont été traités par *oséltamivir*, sans analyse disponible fin mai 2009 de l'évolution selon le traitement. En France, au 20 mai 2009, une infection à A/H1N1 a été confirmée chez 16 personnes. Leurs

symptômes étaient minimes. Elles ont toutes été hospitalisées et traitées par antiviral. L'évolution a été favorable, sans qu'on puisse faire la part de la bénignité des cas et de l'effet du médicament.

En pratique, mi-2009, chez les patients ayant une grippe sévère liée au nouveau virus A/H1N1, l'évaluation des antiviraux est très pauvre : aucun élément clinique probant ne suggère qu'ils modifient de façon décisive l'évolution naturelle de ces gripes. Espérons que ces patients traités sont cependant inclus dans des études ad hoc ■

Wait and see !

©LDC

a- Il semble que les versions française et anglaise du compte rendu diffèrent sur des détails des cas sévères.

Extrait de : *Rev Prescrire* 2009, 29 (309) : 529.

MÉDICAMENTS ILLICITES: LA MÉTHODE SÉNÉGALAISE

Ce qui se passe au Sénégal est édifiant. Dans ce pays, le marché illicite du médicament semblent être approvisionné par 2 principales sources : les importations frauduleuses, et des vols de médicaments dans les structures officielles (dépôts, officines). Un marché appelé Keur Serigne Bi est l'endroit où les médicaments frauduleux sont officiellement exposés. En 2001, on pouvait déjà y acheter des antirétroviraux !

Suite à la lutte engagée par les pharmaciens, depuis quelques années, la douane sénégalaise effectue de fortes saisies de produits pharmaceutiques frauduleux destinés au marché noir. Ce qui a eu pour conséquence de tarir ce marché. Les importations frauduleuses devenant de plus en plus difficiles, les hors-la-loi se retournent vers les officines privées. Ainsi, des cambriolages récurrents d'officines sont constatés : du 1er août 2005 au 31 mars 2006, 36 pharmacies ont été cambriolées. Entre janvier et juin 2007, 14 nouveaux cambriolages ont été enregistrés. Au total, plus de 300 cambriolages d'officines ont eu lieu entre 2003 et 2009, dont 52 officines ont été victimes au cours de la seule année 2008.

C'est au cours d'un de ces cambriolages intervenu à la mi-juillet 2009 qu'un homme de 35 ans a été abattu et une fillette blessée au genou par balle. Ce énième vol à mains armées a révolté aussi bien l'Ordre national des pharmaciens du Sénégal que le syndicat des pharmaciens, qui ont décidé en guise de représailles, une grève d'une journée sur l'ensemble du

Suite page 23 >>>

MIEUX PRESCRIRE LES FLUOROQUINOLONES

Dans ce numéro, il est présenté la 2^{ème} et dernière partie relative à l'utilisation des fluoroquinolones, notamment la ciprofloxacin en pratique courante.

La ciprofloxacin est un antibiotique de synthèse appartenant à la famille des quinolones, du groupe des fluoroquinolones. Son activité est fortement bactéricide par inhibition de l'ADN-gyrase bactérienne empêchant la synthèse de l'ADN chromosomique bactérien (9, 10).

Les fluoroquinolones forment un groupe relativement homogène d'antibiotiques à large spectre, plus large que celui des quinolones de première génération et avec une pharmacocinétique permettant une utilisation efficace dans des infections systémiques. Les fluoroquinolones sont des antibiotiques généralement efficaces dans les infections urinaires des adultes (11).

LA CIPROFLOXACINE EN PRATIQUE

Posologie de la ciprofloxacin.

La *ciprofloxacin* est disponible sous plusieurs formes galéniques : comprimé, solution injectable, solution pour perfusion, goutte auriculaire, collyre, et pommade ophthalmique (5).

Les doses auxquelles est administrée la *ciprofloxacin* dépendent de la nature et de la sévérité de l'infection. Pour la voie orale, les doses sont généralement comprises entre 250 mg à 750 mg 2 fois par jour. Pour la forme injectable, la *ciprofloxacin* est à administrer à raison de 400 mg 2 à 3 fois par jour selon l'infection (10).

Dans le cas de prévention des méningites bactériennes, la *ciprofloxacin* lorsqu'elle est choisie, est administrée à raison de

500 mg en prise orale unique chez les adultes (7).

Les risques des fluoroquinolones. Le profil d'effets indésirables des fluoroquinolones comporte surtout : des effets indésirables neuropsychiques (céphalées, sensations vertigineuses, convulsions, confusions, hallucinations, agitations, délires, accès maniaque, troubles de la personnalité, etc.) ; des photosensibilisations ; des tendinopathies avec ruptures tendineuses ; des allongements de l'intervalle QT et torsades de pointes, malaises, des syncopes et morts subites par fibrillation ventriculaire particulièrement avec la *moxifloxacin* ; des hypoglycémies et des hyperglycémies ; des cristalluries en cas d'urine à pH neutre ou alcalin avec surtout la *ciprofloxacin* ; des colites pseudomembraneuses (8, 10 à 12).

Ces médicaments sont susceptibles de provoquer des convulsions par diminution du seuil convulsivant. Chez un patient sans antécédent d'épilepsie, des précautions particulières ne sont pas nécessaires. Cependant l'addition de médicaments abaissant le seuil convulsivant aboutit parfois à des convulsions (10,11).

Un goût amer apparaît parfois lors de l'instillation de collyre à base de *ciprofloxacin*. Deux cas de coloration verdâtre des dents au moment de leur éruption ont été rapportés chez des nourrissons, alors qu'ils étaient traités par la *ciprofloxacin* pour des infections sévères multirésistantes. Cette coloration n'a pas pu être éliminée par brossage, et a touché uniformément toutes les dents. Chez les enfants, les

fluoroquinolones sont de toute façon à éviter, sauf cas particulier, compte tenu des risques articulaires (13,15).

Les interactions avec les fluoroquinolones. Une augmentation de l'incidence des effets indésirables neuropsychiques des fluoroquinolones a été observée lors de l'association avec certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (11).

L'association d'une fluoroquinolone à la *ciclosporine* augmente le risque de toxicité rénale de la *ciclosporine* (11).

Une corticothérapie, y compris inhalée, facilite les atteintes tendineuses liées aux fluoroquinolones (11).

Les fluoroquinolones exposent à un risque d'hypoglycémie, ce qui majore l'effet des médicaments antidiabétiques. L'effet hypoglycémiant du *glibenclamide* est parfois augmenté par la *ciprofloxacin* (11).

Certaines fluoroquinolones sont des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450 : l'*énoxacin*, la *ciprofloxacin*, la *norfloxacin*, l'*ofloxacin*, la *péfloxacin*. Elles diminuent l'élimination de nombreux médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP 1A2 avec un risque d'accumulation et d'augmentation des effets indésirables dose-dépendants : la *théophylline*, un bronchodilatateur ; le *zolmitriptan* un antimigraineux ; la *duloxétine*, un psychotrope utilisé en urologie, en neurologie et en psychiatrie ; le *propranolol*, un bêtabloquant ; etc. Pour certains médicaments à marge

thérapeutique étroite, tels que la *théophylline*, une diminution de la métabolisation expose à une accumulation source d'effets indésirables graves. Mieux vaut choisir un autre antibiotique ou reconsidérer l'intérêt de la prise de *théophylline* (11).

Aluminium, magnésium, fer, calcium, zinc. Des cations tels que l'aluminium, le magnésium ou le fer réduisent l'absorption de la *ciprofloxacine* et d'autres fluoroquinolones, dont la *norfloxacine* et l'*ofloxacine*. Il vaut mieux ne pas prendre de médicaments à base de fer, d'aluminium ou de magnésium tels que les antiacides avec une fluoroquinolone. Si ces associations sont néanmoins réalisées, les interactions sont minimisées en séparant les prises de 2 ou 3 heures (11).

Des modifications de la pharmacocinétique des fluoroquinolones ont été rapportées quand elles sont associées à la *didanosine*, un antirétroviral, en comprimés. En effet, ces comprimés renferment aussi un antiacide, qui augmente le pH gastrique. Les gélules gastrorésistantes à base de *didanosine* ne contiennent pas d'antiacide et n'exposent pas à cette interaction (11).

De nombreux antibiotiques, dont des fluoroquinolones, ont été impliqués dans des interactions avec les antivitamine K, à l'origine de saignements. Toute modification des conditions cliniques, maladie intercurrente, introduction d'un nouveau médicament ou arrêt d'un médicament chez un patient traité par antivitamine K, justifient une surveillance particulière de l'INR (c)(11).

Le *probénécide* diminue l'excrétion rénale des fluoroquinolones et augmente leur concentration plasmatique (11).

La ciprofloxacine est à utiliser avec précaution chez les patients épileptiques ou ceux ayant un antécédent de trouble du système nerveux central. Des précautions sont aussi à prendre chez les insuffisants rénaux, ceux ayant un déficit en G₆PD ou en cas de myasthénie grave (10).

L'exposition à la lumière directe du soleil est à éviter au cours du traitement en raison des réactions d'hypersensibilité (10).

Situations particulières. Il existe une résistance croisée in vitro entre la *ciprofloxacine* et les autres fluoroquinolones. Étant donné le mécanisme d'action, il n'existe pas en général de résistance croisée entre la *ciprofloxacine* et les autres classes d'antibactériens (9).

Des lésions de cartilage ont été constatées chez l'Animal sous fluoroquinolone. Du fait de l'incertitude quant à un risque d'atteintes articulaires irréversibles chez l'enfant, l'utilisation d'une fluoroquinolone est à garder en dernier recours. Dans les cas où il est justifié de recourir à une fluoroquinolone, la *ciprofloxacine* est la fluoroquinolone de choix, en limitant autant que possible la durée du traitement. (10,14).

La *ciprofloxacine* est à éviter chez les personnes ayant eu des antécédents de tendinopathie avec une autre fluoroquinolone, chez les femmes enceintes et celles allaitantes (9,10).

La plupart des fluoroquinolones sont éliminées sous forme inchangée par voie rénale. Une diminution de la fonction rénale entraîne une accumulation des fluoroquinolones éliminées par voie rénale, et donc un risque d'effets indésirables dose-dépendants. De très nombreux médicaments ont des effets sur la fonction rénale qui exposent à une diminution de l'excrétion rénale des fluoroquinolones ou une addition

d'effets indésirables rénaux. Parmi les plus utilisés, les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y compris les coxibs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les sartans et l'*aliskirène* exposent à un risque d'insuffisance rénale fonctionnelle par divers mécanismes. En pratique, la posologie des fluoroquinolones est à réduire en cas d'insuffisance rénale. La formule de Cockcroft permet d'évaluer la clairance de la créatinine à partir de la valeur de la créatininémie (11,12) ■

©LDC

c-L'INR: Pour évaluer l'effet d'un traitement anticoagulant par antivitamine K, on utilise le temps de Quick. Le temps de Quick est le temps de coagulation d'un plasma appauvri en plaquettes, citraté et recalcifié, en présence de thromboplastine. Le résultat de ce test est généralement exprimé en pourcentage par rapport au temps de Quick d'un plasma témoin normal et est alors appelé taux de prothrombine, terme impropre puisque ce test n'explore pas que le taux de prothrombine proprement dit. Afin d'éviter les variations des résultats en fonction de la nature et de la sensibilité des réactifs commerciaux, différents organismes internationaux ont adopté une thromboplastine de référence et ont incité à ce que les résultats soient exprimés sous la forme d'un index : l'International Normalized Ratio ou INR. Ce nouveau mode d'expression permet une meilleure comparaison des résultats d'un jour à l'autre et d'un laboratoire à l'autre. Il permet aussi de mettre plus précisément en application les enseignements des essais cliniques (16).

Extrait de la documentation CEDIM

9 - "Ciflox[®]" In : "Dictionnaire Vidal" Vidal, Issy-les-Moulineaux 2009. Version électronique.

10 - "Ciprofloxacine" In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. <http://www.medicinescomplete.com> consulté le 24/02/2009. Sortie papier : 17 pages.

11 - "22-2-2 : patients sous fluoroquinolone" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (302) : 260-262 .

12 - "fluoroquinolones : des effets indésirables psychiatriques" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (284) : 433.

13 - "colorations dentaires d'origine médicamenteuse" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (287) : 673-674.

14 -"fluoroquinolones chez l'enfant : des risques articulaires mal cernés" *Rev Prescrire* 2004 ; 24 (251) : 437-439.

15 -"Troubles du goût d'origine médicamenteuse" *Rev Prescrire* 2008 ; 28 (293) : 191-193.

16 -"l'INR" *Rev Prescrire* 1992 ; 12 (115) : 87.

➤➤➤ Suite de la page 20

territoire sénégalais. Le mot d'ordre "vendredi sans médicaments" a été observé le 24 juillet entre 8 heures et 15 heures. Le 28 juillet 2009, le Premier ministre sénégalais annonce la fermeture Keur Serigne Bi, principale marché de médicaments illicites. Le 15 août 2009 est le délai accordé aux pensionnaires pour quitter les lieux et arrêter la vente illicite de médicaments. Attendons de voir la suite.

Fallait-il en arriver là ? A-t-on besoin d'attendre une action vigoureuse des propriétaires d'officine pour décider de fermer un marché qui empoisonne la population ? Certes, une personne est morte par suite de cambriolage. Mais combien sont morts des effets indésirables des médicaments, des résistances bactériennes ou d'intoxications médicamenteuses ? La protection de la santé publique est aussi du ressort des pouvoirs publics.

Les responsables politiques des autres pays concernés par le phénomène des médicaments illicites sont invités à prendre des mesures pour éviter que ce qui s'est passé au Sénégal ne se répète dans leur pays ■

©LDC

Sources: forum e-med www.remed.org

http://www.walf.sn/actualites/suite.php?rub=1&id_art=38938

http://www.apanews.net/apa.php?page=show_article&id_article=62197

http://www.apanews.net/apa.php?page=show_article&id_article=62245

http://www.pressafrik.com/Fermeture-de-Keur-Serigne-bi--les-pseudo-pharmaciens-grilles-par-les-cambrioleurs_a7725.html

FIÈVRE DES ENFANTS : EN RESTER AU PARACÉTAMOL

L'association **ibuprofène+paracétamol** est parfois prescrite pour la fièvre chez les enfants. Pourtant, **l'ibuprofène, en alternative ou en association au paracétamol, n'améliore pas les symptômes liés à la fièvre chez les enfants.**

Chez les enfants fébriles, le *paracétamol* est le médicament antipyrétique de choix car sa balance bénéfices-risques est nettement favorable, alors que *l'ibuprofène* expose aux effets indésirables graves des anti-inflammatoires non stéroïdiens, en particulier à des complications infectieuses. Cependant l'efficacité du *paracétamol* n'est pas parfaite. Un essai publié en 2008 a précisé l'intérêt éventuel de *l'ibuprofène* en alternative ou en association au *paracétamol* chez des enfants fébriles. 156 enfants âgés de 6 mois à 6 ans, susceptibles d'être traités en ambulatoire pour une fièvre comprise entre 37,8°C et 41,0°C (température axillaire), ont reçu de manière randomisée du *paracétamol* seul, ou de *l'ibuprofène* seul, ou l'association *paracétamol + ibuprofène*. Les traitements étaient administrés par voie orale et les posologies ont été : pour le *paracétamol* 15 mg/kg/dose à raison de 4 doses par 24 heures ; pour *l'ibuprofène* 10 mg/kg/dose à raison de 3 doses par 24 heures. Les critères principaux d'efficacité retenus pour cette comparaison ont été la durée de la période sans fièvre (température inférieure à 37,2°C) durant les 4 heures suivant l'administration de la première dose de traitement antipyrétique, et la réduction des symptômes d'inconfort induits par la fièvre durant les 48 heures suivant le début du traitement. De plus, le protocole de l'essai a comporté de nombreux critères secondaires, ce qui conduit à observer pour quelques-uns des différences, dont certaines sont très probablement dues au hasard. En

moyenne, durant les 4 premières heures de traitement, les enfants traités par *paracétamol* ont eu 116 minutes sans fièvre, versus 156 minutes avec *l'ibuprofène*, versus 171 avec l'association : différences statistiquement significatives. Mais au bout de 48 heures, la symptomatologie associée à la fièvre avait disparu chez 65 % des enfants du groupe *paracétamol*, versus 71 % du groupe *ibuprofène*, versus 69 % du groupe *paracétamol + ibuprofène* : absence de différence statistiquement significative. Dans cette étude, 5 enfants ont été admis à l'hôpital pour des effets indésirables graves liés au traitement : un enfant du groupe *paracétamol*, 1 enfant du groupe *ibuprofène* et 3 enfants du groupe *paracétamol + ibuprofène*, sans précision sur la nature des troubles ni sur leur pronostic ni sur l'imputabilité de ces effets indésirables au traitement reçu. En somme, cet essai a montré que *l'ibuprofène*, utilisé seul ou en association avec le *paracétamol*, permet bien de gagner quelques minutes d'état fébrile en début de traitement, mais que cela n'a pas de conséquence objective sur la symptomatologie associée à la fièvre. En pratique, pour traiter par médicament les symptômes de la fièvre chez les enfants, mieux vaut en rester au *paracétamol* ■

©LDC

Extrait de : *Rev Prescrire* 2009, 29 (309) : 526.

Lire aussi "Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial" (disponible au CEDIM). *BMJ* 2008; 7672 (337):729-734.

ASTHME : DIAGNOSTIC ET ÉVOLUTION

L'asthme est la cause d'une importante morbidité et d'une mortalité qui ne cessent de sembler-t-il d'augmenter malgré la meilleure connaissance de l'affection et l'existence de thérapeutiques symptomatiques efficaces. Tout effort d'amélioration du diagnostic et du suivi de l'évolution de la maladie est essentiel.

L'asthme est une maladie inflammatoire des voies aériennes. L'inflammation est responsable de divers phénomènes au niveau des voies respiratoires (œdème, contraction des muscles bronchiques, sécrétion de mucus) qui provoquent une obstruction bronchique. L'asthme est une maladie chronique dont la gravité et la fréquence varient d'une personne à l'autre (2, 4, 10, 11, 20).

ÉPIDÉMIOLOGIE

Causes. L'asthme n'a pas une cause unique. De nombreux facteurs conduisent à son apparition : une prédisposition génétique ; de nombreux facteurs environnementaux, tels que poussière, acariens, poils d'animaux, pollens, fumée de tabac, pollution atmosphérique, etc. ; diverses expositions professionnelles ; un effort intense. L'intensité de l'asthme est aussi influencée par des facteurs psychologiques (2 à 4, 20).

Le plus souvent, le mécanisme de survenue qui est évoqué est une hypersensibilité, une allergie. La plupart des médicaments ou leurs excipients, y compris à base de plantes, peuvent induire une allergie chez quelques personnes. Certains sont plus souvent en cause que d'autres. Le bronchospasme survient alors de façon brutale et imprévisible ; il est parfois mortel. Les patients qui ont une hyperréactivité bronchique sont davantage exposés à un risque de bronchospasme en cas de réaction d'hypersensibilité à un médicament. Certains patients asthmatiques ont une sensibilité particulière aux anti-

inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et aux salicylés (5).

Pour certains médicaments, le mécanisme de survenue du bronchospasme est pharmacodynamique. C'est le cas des bêtabloquants ou des analogues de la prostaglandine F2 alpha, tels que le *latanoprost*, utilisés dans l'hypertension intraoculaire (5).

Chez certains patients, l'inhalation d'air glacé et l'humidité sont des facteurs déclenchants de crises d'asthme. Cependant, le froid n'apparaît pas être un facteur prédominant dans la survenue de crises d'asthme : la pollution, notamment hivernale, est plus souvent en cause (6).

Le tabagisme passif semble être un facteur de déclenchement et/ou d'aggravation des crises d'asthme chez les adultes préalablement asthmatiques, mais les données sont imprécises (7).

Les infections respiratoires aiguës d'origine virale sont une cause d'exacerbation de l'asthme (8).

Fréquence. L'asthme n'est pas aussi fréquent dans les pays tropicaux que dans la plupart des pays tempérés. Cependant, la prévalence de la maladie est en augmentation dans les pays tropicaux, particulièrement en milieu urbain (9, 20).

Les premières manifestations de l'asthme surviennent le plus souvent dans l'enfance (4).

Selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé,

300 millions de personnes souffrent d'asthme dans le monde et 255 000 personnes en sont mortes en 2005. L'asthme est un problème de santé publique dans tous les pays, quelque soit le niveau de développement. Plus de 80 % des décès par asthme surviennent dans les pays pauvres et ceux à revenus intermédiaires (1).

En France, comme dans d'autres pays développés, l'asthme touche environ 10 % des enfants et plus de 5 % des adultes (4, 20).

Peu d'études sur l'asthme ont été réalisées au Burkina. En 1998, une étude réalisée en population a montré une prévalence de 9,65 %. Une autre étude menée en milieu scolaire a trouvé une prévalence de l'asthme de 7,3% (22, 23).

ÉVOLUTION NATURELLE

L'évolution naturelle de l'asthme est caractérisée par la survenue de crises récurrentes avec difficultés respiratoires (dyspnée) et respiration sifflante (sibilant). Les symptômes se manifestent parfois plusieurs fois par semaine, voire par jour, et s'aggravent chez certains sujets lors d'un effort physique ou pendant la nuit (1).

Les manifestations de l'asthme diffèrent d'un patient à l'autre et selon les périodes de la vie. Il en résulte des situations cliniques très différentes, allant d'une gêne respiratoire passagère à une dyspnée invalidante par la fréquence et la gravité des crises, qui sont parfois mortelles (2, 11).

Des périodes sans symptôme alternent avec des périodes de crises. Typiquement, ces crises durent quelques minutes à quelques heures, avec récupération complète. Cependant, chez certains patients, un certain degré d'obstruction bronchique persiste en dehors des crises (2).

L'asthme ne s'aggrave pas avec le temps de manière linéaire. Le rythme des rémissions et des exacerbations fluctue notamment en fonction de l'exposition aux facteurs extérieurs déclenchants. Par exemple, un patient ayant une allergie à un pollen peut présenter un asthme sévère pendant certains mois de l'année, puis un asthme léger ou pas de crises durant le reste de l'année (2).

Une rémission spontanée survient chez environ 20 % des patients pour lesquels le diagnostic d'asthme a été porté à l'âge adulte. Chez environ 40 % des patients, avec l'avancée en âge, les crises deviennent moins fréquentes et moins sévères (2).

Au total, même si la maladie asthmatique une fois diagnostiquée n'est pas obligatoirement une maladie à vie, de nombreux patients, en sont cependant affectés, à des degrés divers, durant de nombreuses années. Leur prise en charge varie selon la gêne et la gravité de l'asthme (2).

Au cours de la grossesse, des études ont montré que l'asthme mal maîtrisé augmente certains risques, tant maternels (vomissements, hypertension, prééclampsie, hémorragies génitales, complications et nécessité d'induction du travail) que pour l'enfant à naître (mortalité périnatale, retard de croissance in utero, prématurité, petit poids de naissance et hypoxie néonatale) (12).

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'asthme est essentiellement clinique. De manière générale, il semble que l'asthme soit globalement sous-diagnostiqué (13).

Les crises d'asthme sont caractérisées par des épisodes de sibilances, de dyspnée ou de toux spasmodique, associées à un trouble ventilatoire obstructif. Ces crises sont généralement réversibles, de manière spontanée ou avec un traitement (14, 15).

En cas de crise d'asthme, la mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) permet d'évaluer le degré d'obstruction bronchique et son évolution. Cette mesure simple et objective est réalisable en ambulatoire grâce à un appareil peu coûteux : le débitmètre de pointe (a). En général, une valeur du DEP inférieure à 150 litres par minute témoigne d'une crise d'asthme grave. Mais la valeur normale varie selon l'âge, le sexe et la taille du patient (16).

L'asthme intermittent est défini par des symptômes apparaissant au maximum 2 fois par semaine, avec la survenue de symptômes nocturnes au maximum 2 fois par mois, et des épisodes s'amendant en quelques jours. La fréquence des symptômes retenue pour définir un asthme intermittent est arbitraire et vise à fixer des seuils d'intervention thérapeutique. Il en est de même des seuils habituellement retenus pour les critères ventilatoires : pour l'asthme intermittent, débit expiratoire de pointe (DEP) ou volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) supérieur à au moins 80 % de la valeur théorique et une variabilité de ces mesures inférieure à 20 % (2).

L'asthme est défini comme persistant quand les symptômes apparaissent plus de 2 fois par semaine, retentissant sur les activités courantes, ou en cas de symptômes nocturnes plus de 2 fois

par mois ; ainsi que des critères ventilatoires dégradés par rapport à un asthme intermittent (2, 17).

Les principaux autres diagnostics à évoquer devant une dyspnée aiguë sont : une exacerbation sur bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou dilatation des bronches, un trouble cardiaque, une tumeur laryngée, trachéale ou pulmonaire, un corps étranger, une maladie pulmonaire interstitielle, une embolie pulmonaire, une fausse route, un dysfonctionnement des cordes vocales, une hyperventilation (14).

PRÉVENTION

Il est prudent de rechercher des signes fugaces d'hypersensibilité lors de la prise antérieure de médicaments, de façon à ne pas les réintroduire (5).

Il n'existe pas de traitement curatif de l'asthme. La prise en charge préventive vise à juguler les troubles et à donner une bonne qualité de vie aux asthmatiques. Les médicaments ne sont pas le seul moyen de lutter contre cette maladie. Il est aussi important d'éviter tout ce qui peut déclencher des crises, c'est-à-dire des stimulations provoquant des irritations ou des inflammations des voies respiratoires. L'éducation des patients asthmatiques vise à leur apprendre à éviter ce qui déclenche des crises. Un programme d'enseignement individuel ou en petit groupe peut aider un certain nombre d'asthmatiques à mieux vivre avec leur maladie (1, 19).

L'éviction définitive est la clé de la maîtrise de l'asthme professionnel dû à une substance sensibilisante. L'amélioration est d'autant plus importante que l'éviction est précoce et que l'asthme est peu sévère lors de l'éviction. La maladie peut continuer à s'aggraver si l'éviction est incomplète ou trop tardive. L'éviction radicale est le changement pour un poste de travail non exposé (18) ■

Les projets de texte suivants sont en cours de préparation pour les prochaines éditions de La Lettre du CEDIM, ceci pour compléter le dossier de l'asthme :

- traitement de la crise d'asthme
- traitement de l'asthme au long cours

©LDC

a- Les débitmètres de pointe sont des dispositifs médicaux qui permettent la mesure du débit expiratoire de pointe, c'est-à-dire du débit maximal obtenu durant 10 à 30 millisecondes au cours d'une expiration forcée suivant une inspiration maximale. L'utilité des débitmètres de pointe concerne les patients atteints de syndromes obstructifs respiratoires (21).

Extrait de la documentation CEDIM

- 1- "Asthme" <http://www.who.int/mediacentre/> consulté le 13/03/09.
- 2- Prescrire Rédaction "Traitement de l'asthme au long cours - Deuxième partie - Adapter la corticothérapie à la sévérité" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (285) : 522-526.
- 3- Prescrire Rédaction "la part du gène : gare au simplisme !" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (302) : 941-945.
- 4- "Asthme" <http://www.invs.sante.fr/> consulté le mars 2009.
- 5- Prescrire Rédaction "18-1 : patients asthmatiques ou bronchitiques chroniques" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (302) : 181-189.
- 6- Prescrire Rédaction "Le froid : savoir s'en protéger" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (302) : 910-915.
- 7- Prescrire Rédaction "La fumée de tabac ambiante : une toxicité établie, mais évitable" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (293) : 218-223.
- 8- Prescrire Rédaction "Enfants asthmatiques : pas de vaccination antigrippale systématique" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (253) : 619-620.
- 9- Graham SM "Respiratory problems in the tropics". In Gordon C et coll. "Manson's tropical diseases" 21st ed, Saunders London 2003: 154-155.
- 10- "Management of asthma based on inhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescent and young adults: a randomized controlled trial" *Lancet* 2008; 372: 1065-1072.
- 11- Prescrire Rédaction "Traitement de l'asthme au long cours - Première partie - Souvent un corticoïde inhalé" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (284) : 436-441.
- 12- Prescrire Rédaction "Traitement de l'asthme pendant la grossesse" *Rev Prescrire* 1995 ; **15** (156) : 780.
- 13- allergo-immunologie. Traitement de l'asthme : une place pour les agents biologiques en 2007 ? *Rev Med Suisse* 2007 ; 3 : 103-106.
- 14- Prescrire Rédaction "Crise d'asthme grave à domicile : agir en attendant une unité mobile de réanimation" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (284) : 441-444.
- 15- Prescrire Rédaction "Traiter une crise d'asthme" *Rev Prescrire* 1996 ; **16** (162) : 388-393.
- 16- Prescrire Rédaction "Reconnaître et traiter la crise d'asthme grave de l'adulte" *Rev Prescrire* 1989, **9** (89) : 399-400.
- 17- Prescrire Rédaction "fluticasone, pas d'avantage évident en clinique : Flixotide° suspension pour inhalation buccale 250 µg/dose, Flixotide Diskus° poudre pour inhalation buccale 500 µg/dose" *Rev Prescrire* 1998 ; **18** (186) : 496-499.
- 18- Prescrire Rédaction "Reconnaître l'origine professionnelle d'un asthme" *Rev Prescrire* 1997 ; **17** (169) : 54-57.
- 19- Prescrire Rédaction "L'éducation des patients asthmatiques" *Rev Prescrire* 1995 ; **15** (155) : 698.
- 20- "Asthma" In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. <http://www.medicinescomplete.com> consulté le 17/03/2009.
- 21- Prescrire Rédaction "Débitmètres de pointe : prise en charge par l'assurance maladie" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (267) : 856-857.
- 22- Minoungou S D "Étude épidémiologique de l'asthme de l'adulte dans la communauté urbaine de Bobo Dioulasso (BF) en 1998". Thèse Méd Université Ouagadougou 1998, (551) : 73 pages.
- 23- Nitiema I J. "Aspects épidémiocliniques de l'asthme en milieu scolaire dans la ville de Ouagadougou". Thèse Méd Université Ouagadougou 2006, (49) : 109 pages.

NETTOYAGE DES PLAIES À L'EAU DU ROBINET

En 2003, une synthèse méthodique d'un groupe du réseau Cochrane concluait que les plaies nettoyées à l'eau du robinet n'avaient pas plus de risque de s'infecter que celles nettoyées à l'eau stérile ou au sérum physiologique. Cette synthèse a été actualisée en 2008. Au total, 10 essais randomisés, chez des patients enfants et adultes ayant des plaies aiguës ou chroniques, et comparant le nettoyage à l'eau (eau du robinet, eau bouillie ou eau distillée) versus le nettoyage au sérum salé isotonique (alias sérum physiologique) ou versus l'absence de nettoyage, ont été analysés. Le critère d'évaluation principal a été la survenue d'une infection de la plaie. Le suivi a été de 1 semaine à 6 semaines. 1 138 patients ont été inclus alors qu'ils présentaient une plaie opératoire (chirurgie de hernie inguinale, de varices des membres inférieurs, de lacération). Le lavage lors d'une douche ou d'un bain n'a pas été associé à plus d'infections des plaies que l'absence de mouillage. Chez 1 549 adultes présentant des lacérations simples, des plaies des tissus mous avant suture, ou des plaies chroniques, l'utilisation d'eau du robinet n'a pas entraîné plus d'infections que le nettoyage au sérum physiologique. Il en a été de même chez 276 enfants présentant des lacérations simples. Même constat chez des patients traités pour une plaie chronique non suturée, et pour le nettoyage préchirurgical de patients ayant une fracture ouverte.

En pratique, dans les villes où l'eau du réseau est soumise à des normes et à une surveillance bactériologique exigeante, le nettoyage à l'eau du robinet des plaies aiguës, chroniques ou postopératoires, est une option raisonnable ■

©LDC

Extrait de : "Nettoyage des plaies à l'eau du robinet" *rev Prescrire* 2008 ; **28** (300) : 769-770.

MÉDICAMENTS ET ALIMENTATION

Choisir les bons moments d'administration des médicaments

Le moment de la prise d'un médicament par rapport au repas est une question cruciale. Il peut en effet influencer le succès ou l'échec du traitement. Les médicaments à prendre à distance ou pendant un repas ne se reconnaissent pas selon leur famille chimique ou thérapeutique. C'est une situation qui est à considérer au cas par cas. Pour les prescripteurs et les dispensateurs, mieux vaut avoir à sa disposition les résumés des caractéristiques de chaque médicament, et informer les patients lorsque l'interaction entre le médicament et l'alimentation a une signification clinique.

LES ALIMENTS PEUVENT INFLUENCER L'EFFET DES MÉDICAMENTS

L'alimentation influence la tolérance (*a*) aux médicaments et leur efficacité. Pour un médicament donné, l'influence de la nourriture sur ces deux paramètres est extrêmement difficile à prédire, tant sur le plan théorique qu'expérimental. Mais on sait que l'alimentation peut atténuer, ralentir ou au contraire renforcer les effets de médicaments administrés par la voie orale. L'interaction entre médicaments et aliments concerne souvent l'absorption des médicaments à travers le tube digestif. Certains nutriments peuvent en modifier le métabolisme et l'élimination (ex jus de pamplemousse qui est un inhibiteur enzymatique) (1,3).

Les aliments peuvent influencer la rapidité et la biodisponibilité (*b*) d'un médicament. Les interactions pharmacocinétiques (*c*) les plus importantes sont celles qui affectent l'absorption du médicament et vont varier sa biodisponibilité.

DES MÉCANISMES D'INTERACTION VARIÉS

La majorité des médicaments administrés par voie orale est absorbée principalement dans

l'intestin grêle. De nombreux facteurs jouent sur cette absorption et donc sur la quantité de médicament mis à la disposition de l'organisme pour agir (1). Un ralentissement de la vidange gastrique se traduit généralement par un ralentissement de la résorption (*d*), qui allonge donc le délai avant l'effet thérapeutique (1).

Les propriétés physico-chimiques des médicaments. La sensibilité des médicaments aux influences alimentaires dépend largement de leurs propriétés physico-chimiques et leur forme galénique. Elle dépend aussi de l'âge, l'état de santé et d'éventuelles pathologies digestives du patient. La dissolution des médicaments dans le tube digestif et sa capacité à traverser les membranes gastro-intestinales sont fonction du degré d'ionisation et de la polarité des substances actives.

Les interactions physico-chimiques avec les médicaments. Les interactions physico-chimiques touchent principalement la vitesse de dissolution ou de résorption des médicaments, et parfois leur biodisponibilité. Certains éléments influencent ce type d'interaction notamment le pH qui agit sur la solubilité des médicaments ionisables ; la formation de complexes insolubles (chélation) qui peut diminuer la résorption du médicament ; etc.

Les effets physiologiques liés à l'alimentation. La motilité gastro-intestinale, la sécrétion acide et des sels biliaires, le rythme nyctéméral (*e*) du patient sont autant de facteurs qui ont une influence notable sur la prise des médicaments.

Autres facteurs. D'autres facteurs susceptibles d'induire des interactions sont : la dose administrée et de la quantité d'aliment qui se rencontrent dans le tube digestif ; la nature des boissons qui peut modifier la biodisponibilité des médicaments (par exemple les tanins contenus dans le thé empêchent l'absorption du fer avec un risque d'anémie martiale. Cette interaction peut avoir une signification clinique chez les grands buveurs de thé et les personnes à l'alimentation pauvre en fer).

EXPLOITER CERTAINES DONNÉES POUR MIEUX PRESCRIRE

L'activité du médicament peut dicter le moment de son administration. Le pic d'hyperglycémie se situe autour de 2 heures après un repas. Il est ainsi logique d'administrer les hypoglycémifiants oraux d'action brève au début des repas, afin de faire coïncider leur activité maximale avec ce pic.

Pour ceux qui utilisent des hypnotiques, il semble évident de prendre ces médicaments peu de temps avant l'heure d'endormissement (2).

Certains médicaments sont à prendre à distance des repas.

Prendre un médicament juste avant le repas, pendant le repas ou juste après le repas revient au même. La prise de certains médicaments en même temps que le repas peut entraîner une diminution de leur absorption. C'est le cas de *rifampicine*, *levodopa*, *isoniazide*, *peni V*, *oxacilline*, *érythromycine*, *lincomycine*, etc. Ces médicaments, s'ils sont utilisés par voie orale, doivent être administrés soit une heure avant le repas, soit deux heures après le repas pour garantir une bonne biodisponibilité et donc un résultat clinique satisfaisant (cf tableau).

Les médicaments gastro-résistants doivent également être pris à jeun car leur mélange avec le contenu stomacal peut détruire l'enrobage et provoquer une libération précipitée du principe actif dans l'estomac.

L'administration de certains médicaments à distance des repas peut permettre d'éviter un retard dans l'absorption (exemple : *paracétamol*, *digoxine*, *amoxicilline*, *furosémide*). Mais ce retard n'a pas d'importance significative lorsque le médicament est destiné à traiter une maladie au long cours (notion d'état d'équilibre du médicament). D'autres médicaments sont irritants pour le tube digestif et il est préférable de les administrer pendant le repas. (2)

D'autres médicaments sont à administrer au cours des repas.

Pour des raisons physiologiques ou de leurs propriétés physico-chimiques, certains médicaments peuvent être mieux résorbés lorsqu'ils sont administrés pendant les repas. C'est le cas de la

griséofulvine, l'*hydrochlorothiazide*, la *riboflavine* etc.

Pour la majorité des médicaments. On ne sait pas grand-chose de l'influence des aliments sur l'absorption des médicaments et c'est probablement parce que cela n'a pas vraiment d'importance sur les résultats thérapeutiques.

En absence d'informations, la plupart des patients prennent leurs médicaments au début des repas. Dans quelques cas, la conduite à tenir vis à vis de la prise alimentaire est précisée et il faut suivre les règles des prescriptions recommandées en sachant que les patients, eux, ne les suivent pas toujours.

En pratique, les restrictions relatives à la prise des médicaments par rapport aux repas reposent sur deux principes :

Garantir l'efficacité. Le repas influence les paramètres pharmacocinétiques de certains médicaments. Les modifications sont multiples (vitesse d'absorption, pic sérique, vidange gastrique, métabolisation) et peuvent affecter la biodisponibilité, avec une influence significative sur l'efficacité voire la toxicité du médicament.

Améliorer la tolérance. La prise de certains médicaments pendant le repas peut en améliorer la tolérance digestive ou éventuellement systémique. Dans la majorité des cas, un médicament peut être pris sans tenir compte de l'heure du repas mais certains, connus pour irriter le tractus gastro-intestinal à jeun, sont mieux tolérés s'ils sont pris avec un repas. Il est important de connaître les quelques cas où le médicament doit impérativement être administré à jeun (pour garantir une bonne efficacité) ou selon un protocole strict (pour éviter des effets indésirables potentiellement sévères). Certains médicaments

dont l'action se limite au tube digestif doivent être aussi peu résorbés que possible et font donc l'objet de recommandations particulières (ex : antiacides, enzymes digestives, antifongiques locaux). D'autres peuvent voir leur tolérance digestive améliorée par la prise concomitante de nourriture, au dépend toutefois de leur rapidité d'action, comme c'est le cas pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens ■

©LDC

a- La tolérance est la capacité de l'organisme à supporter l'administration d'une substance

b- La biodisponibilité est un paramètre qui rend compte de la vitesse et de la proportion de principe qui arrive dans le torrent circulatoire.

c- La pharmacocinétique est le devenir du médicament une fois arrivé dans la circulation générale

d- Absorption/résorption : les termes d'absorption et de résorption sont à peu près synonymes : "absorption" est utilisée dans le sens systémique pour désigner l'ensemble des processus de transfert du principe actif vers la circulation générale alors que "résorption" définit localement le passage progressif du médicament à travers la paroi d'un organe (intestin, capillaire sanguin, épiderme etc.)

e- Nyctéméral : le nyctémère désigne l'ensemble des 24 heures qui composent un jour.

Extrait de la documentation CEDIM

1- "Interaction des médicaments avec l'alimentation" *Pharma-flash* 2002 ; **29** (5) : 17-20.

2- Prescrire Rédaction "interaction entre substances chimiques au niveau du tube digestif" *Rev Prescrire* 1982 ; **2** (18) : 12.

3- Carella L et coll. "Drug-nutrient interactions in enteral feeding: a primary care focus" *Nurse Pract.* 1997 ; **22** (6) : 98-104.

Gora ML et coll. "Considerations of drug therapy in patients receiving enteral nutrition" *Nutr Clin Pract.* 1989 ; **4** (3) : 105-110.

Encadré : Exemples d'interactions cliniquement significatives entre médicaments et l'alimentation

Modalité de prise		Principe actif	Mécanisme et impact de l'interaction avec la nourriture
À prendre hors des repas	1 h avant ou \geq 2 h après produits laitiers	C i p r o f l o x a c i n e , Norfloxaxine	formation de chélates avec le calcium contenu dans les produits laitiers
	avec de l'eau 1h avant ou 2h après	Érythromycine	inactivé par acidité gastrique (variation en fonction des préparations)
	> 30 minutes avant ou 2 heures après	Isoniazide	diminution de vitesse et importance de la résorption avec repas riches en hydrate de carbone
		Phénoxyéthyl-pénicilline	fixation sur fibre non digestible
		Rifampicine	diminution de la résorption si dose < 700mg, sinon inchangé
	30 minutes avant petit déjeuner	lévothyroxine	adsorption sur fibre digestible, diminution résorption
	À heure fixe (éventuellement à jeun)	Théophylline forme retard	modification de la libération du principe actif. effets variables
À prendre avec le repas		Arthéméter-luméfántrine	résorption augmentée avec repas riches en graisses (biodisponibilité x 2)
		Atovaquone	résorption augmentée avec repas riches en graisses (biodisponibilité x 2,5)
	Avec beaucoup d'eau	Lévodopa	pH gastrique, vitesse de vidange gastrique et teneur en protéines, entre autre, influencent la résorption. Augmentation de la résorption par augmentation du pH ou ralentissement de la vidange gastrique
À prendre Après le repas	2 h après	Didanosine	sécrétion acide et transit gastrique allongé par repas
	dans les 2 h après	Saquinavir	vidange gastrique ralenti
	immédiatement après repas gras	Itraconazole	vidange gastrique ralenti avec repas
	immédiatement après	Méfloquine	vitesse et importance de la résorption augmentées par repas.
	immédiatement après	Céfuroxime-axetil	vidange gastrique ralenti par repas, effet des estérases gastriques prolongé
Éviter les repas riches en graisse		Albendazole	Augmentation résorption avec repas riches en graisses (risque de toxicité augmenté, médicament destiné à l'usage local).
		Halofantrine	augmentation solubilité (formation de micelles avec les acides biliaires).
	+ repas riches en calories	Indinavir	Précipitation par augmentation du pH gastrique. biodisponibilité diminuée

MÉDICAMENTS CONTREFAITS : QUE DE PROBLÈMES (SUITE)

Dans cette 2^{ème} partie, nous tentons de clarifier la notion de contrefaçons afin de dissiper les confusions créées parfois à bon escient. Ces confusions sont liées à des intérêts complexes.

CONTREFAÇON: DE QUOI PARLE-T-ON EXACTEMENT?

La contrefaçon touche de nombreuses productions industrielles, en particulier les produits informatiques et les produits de luxe. Elle a pour conséquence principale, en général, un manque à gagner pour les entreprises dont les produits sont contrefaits. Il y a souvent tromperie des consommateurs quant à l'origine et à la nature du produit, mais pas toujours : dans certains cas, les clients savent pertinemment qu'ils achètent une imitation illégale d'une marque (montre, sac, etc.) et s'en satisfont. Par contre la contrefaçon de spécialités pharmaceutiques peut avoir des conséquences très graves en termes de santé publique, notamment dans le cas où la composition n'est pas conforme à celle de la spécialité imitée. Qu'est-ce qu'une contrefaçon de médicament ? Où et dans quelles proportions est-on confronté aux contrefaçons de médicaments ? Pourquoi en entend-on tant parler ?

Les firmes pharmaceutiques sont longtemps restées sur la défensive, préférant dissimuler l'existence de contrefaçons des médicaments qu'elles commercialisent, de peur de préjudices d'image et commerciaux. Depuis le début des années 2000, des firmes pharmaceutiques et certains responsables de politiques de santé communiquent de plus en plus sur les dangers des contrefaçons de médicaments. La définition du terme "contrefaçon" utilisée varie en fonction des enjeux, révélant la complexité du dossier, et parfois des confusions habilement

entretenues par certains intérêts en présence.

La notion de "tricherie" (« *délibérément et frauduleusement* ») est utile à la définition d'une contrefaçon : il y a volonté de tromper le patient voire les professionnels et les contrôleurs de qualité, ce qui rend toutes les contrefaçons de médicaments condamnables sur le principe même, en dehors de leurs potentielles conséquences sanitaires dommageables.

La définition de médicament contrefait fait l'objet de confusions parfois volontaires (lire LDC n° 39, p.14). Les craintes ont été vives que l'OMS elle-même n'affaiblisse sa définition. En effet, à l'occasion de la 61^{ème} Assemblée mondiale de la santé de mai 2008, certains ont pu croire que la nouvelle définition de la contrefaçon proposée allait concerner toute atteinte à la propriété intellectuelle (dont les brevets), et ne plus être limitée à la violation des marques. L'opposition de plusieurs pays (Inde, Brésil, Thaïlande), d'organisations non gouvernementales œuvrant en faveur d'un meilleur accès aux soins des populations démunies, ainsi que des génériqueurs, a permis d'éviter des modifications propices à la confusion entre contrefaçons et copies légales de médicaments (génériques ou médicaments sous licence obligatoire).

Compléments bienvenus en 2008. En décembre 2008, le "groupe spécial international anti-contrefaçon de produits médicaux" (en anglais International medical products anti-counterfeiting

taskforce, Impact) mis en place par l'OMS a adopté une nouvelle version de la définition des contrefaçons qui la renforce et la clarifie (lire en encadré ci-contre), en précisant notamment : « *Il ne faut pas assimiler les violations de brevets ou les litiges concernant des brevets à la contrefaçon de produits pharmaceutiques. Les produits médicaux (génériques ou spécialités) dont la commercialisation n'est pas autorisée dans un pays donné mais l'est ailleurs ne sont pas considérés comme produits contrefaits. Il ne faut pas assimiler les lots ne répondant pas aux normes, les défauts de qualité ou le non-respect des bonnes pratiques de fabrication ou de distribution des produits médicaux à des cas de contrefaçons* ». Cette nouvelle définition exclut ainsi clairement de la définition de la contrefaçon : les copies de médicaments qui ne sont plus protégés par un brevet (alias génériques) ; les copies de médicaments encore sous brevet, produites dans les pays qui ne reconnaissent pas les brevets au moment de leur dépôt, ou qui utilisent les flexibilités des accords sur les brevets ("licences obligatoires") ; les médicaments obtenus via les importations parallèles (a) ; et les médicaments qui présentent des défauts de qualité pharmaceutique qui ne sont pas intentionnels, bien souvent par non-respect des bonnes pratiques de fabrication (alias malfaçons).

Cette clarification soutenue par l'OMS était indispensable. Mais elle ne devrait pas supprimer toute confusion sur le sujet, tant les intérêts en jeu sont complexes.

DES DONNÉES FLOUES SUR L'AMPLEUR DU PROBLÈME

Les données disponibles sur les contrefaçons de médicaments sont éparpillées. Elles se limitent à quelques saisies opérées par les douanes ; à des rapports de cas, souvent rendus publics par des journalistes d'investigation ; et à des enquêtes de terrain restreintes, qui ne permettent pas de prendre la mesure des conséquences sanitaires des contrefaçons.

Des estimations peu fiables. La proportion des médicaments contrefaits dans le monde a longtemps été "estimée" grossièrement à 10 % de la totalité des médicaments, l'OMS citant comme source les chiffres de l'Agence étatsunienne du médicament (Food and Drug Administration, FDA) et la FDA reprenant à son tour les chiffres de l'OMS. En novembre 2006, le "groupe spécial international anti-contrefaçon de produits médicaux" (Impact) mis en place par l'OMS a publié une actualisation de cette estimation, arguant de sa meilleure capacité à collecter et analyser les données disponibles, notamment grâce aux partenariats mis en place avec les organisations internationales des firmes pharmaceutiques (b). Selon ce groupe, la proportion de médicaments contrefaits varierait de « moins de 1 % des ventes dans les pays industrialisés, à plus de 10 % dans les pays en développement », et pourrait aller jusqu'à 30 % selon la région géographique (c, d). L'OMS note que « la contrefaçon est plus importante dans les régions où la surveillance réglementaire est plus faible ».

Début 2009, la notification aux autorités de santé nationales des cas de contrefaçons connus par les firmes sur leur territoire n'était toujours pas obligatoire (e).

Confusions avec les atteintes aux brevets. Les statistiques des saisies douanières effectuées par la Commission européenne sont peu pertinentes. La Direction générale fiscalité et union douanière de la Commission européenne (en anglais Taxation and Customs Union Directorate, Taxud) utilise en effet une

définition trop large des contrefaçons de médicaments, qui inclue (sous le terme de médicaments "falsifiés") les médicaments saisis dans le cadre de litiges sur les brevets et sur d'autres éléments de la propriété intellectuelle.

La comparaison des chiffres d'une année à l'autre renseigne cependant sur la tendance générale, qui semble être à l'augmentation importante des médicaments "falsifiés", même s'il faut tenir compte du fait que les contrôles se sont intensifiés. En 2007, les médicaments "falsifiés" ont représenté environ 5% de la totalité des produits contrefaits saisis par les douanes européennes (en nombre de saisies comme en nombre d'articles), représentant 2 000 saisies. C'est 51 % de plus qu'en 2006.

La centaine de réponses à une consultation organisée par la Commission européenne en mars 2008, sur son projet de modification législative visant à lutter contre les contrefaçons de médicaments en Europe, n'a pas non plus apporté d'éléments permettant de quantifier l'ampleur du phénomène. En décembre 2008, la Commission européenne continuait à semer la confusion en se félicitant que les douanes aient saisi des millions de « médicaments illégaux », dénomination non explicitée qui semble inclure des médicaments contrefaits et d'autres types d'atteintes à la propriété intellectuelle.

Confusions avec les défauts de qualité pharmaceutique. Dans les enquêtes de terrain, la distinction entre contrefaçon de médicaments et malfaçon non intentionnelle de médicaments (défauts de qualité pharmaceutique lors de la fabrication ou consécutifs à de mauvaises conditions de stockage) est rarement effectuée. Un rapport de cas publiés par l'OMS, réalisé en Asie du Sud-Est, a révélé que, lorsque les équipes effectuent cette distinction, les défauts de qualité sont plus fréquents (10 % des médicaments analysés) que les contrefaçons (de 0,3 à 0,5 % des médicaments analysés).

S'appuyant sur son expérience de terrain et une revue de la littérature,

l'association Médecins sans frontières affirme que les problèmes de malfaçon sont aujourd'hui beaucoup plus importants dans les pays démunis que les problèmes de contrefaçon (f) ■

Suite dans le prochain numéro.

LDC

b- Lancé en février 2006 à Rome sous l'égide de l'OMS, le groupe Impact a pour mission de coordonner les efforts de différentes organisations pour lutter contre la contrefaçon. Les partenaires du groupe Impact sont : l'Organisation internationale de la police criminelle (Interpol) ; l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) ; les organisations mondiales de la consommation, du commerce, de la propriété intellectuelle ; les fédérations internationales des firmes pharmaceutiques et des grossistes répartiteurs ; les organisations internationales des génériques, des médicaments d'automédication ; la Banque mondiale ; la Commission européenne ; le Conseil de l'Europe ; des organisations de professionnels de santé (infirmières, médecins, pharmaciens).

c- Le marché mondial des médicaments se répartit entre environ 83 % dans les pays industrialisés au Nord et 17 % dans les pays du Sud.

d- L'OMS reconnaît les limites de ses estimations et déconseille l'emploi de chiffres moyens globaux pour rendre compte de la proportion de médicaments contrefaits dans le monde, afin de ne pas « créer la confusion », et parce que les chiffres donnés sont forcément « imprécis (non reproductibles dans des études ultérieures) et inexacts (ne reflétant pas les valeurs réelles) ».

e- Aux États-Unis d'Amérique, depuis 2003, les firmes ont la possibilité de notifier les cas de contrefaçons dont elles auraient connaissance à l'Agence étatsunienne du médicament (Food and Drug Administration, FDA). 14 grandes firmes pharmaceutiques se sont organisées dès 2002 au sein du Pharmaceutical Security Institute (PSI), une organisation qui vise à combattre les contrefaçons en tenant à jour pour ses propres besoins une base de données des cas recensés. Les données collectées par le PSI ne sont, « pour des raisons de confidentialité commerciale », pas disponibles pour consultation en ligne par exemple, ni transmises aux autorités sanitaires des États ou à l'OMS, ni fournies aux chercheurs souhaitant accéder à ces données.

f- Les défauts de qualité ne concernent pas seulement les firmes des pays du Sud ou les génériques. Des défauts de qualité sur des médicaments princeps commercialisés par des firmes occidentales ont justifié leur retrait du marché dans de nombreux pays occidentaux en 2008.

NOUVELLES ACQUISITIONS DOCUMENTAIRES

Le CEDIM met continuellement à jour sa bibliothèque. De nouveaux ouvrages et de nouvelles revues viennent étoffer la documentation déjà existante. Dans la liste ci-dessous, les premiers nombres (en gras) désignent le volume ou l'année de publication le cas échéant, et les nombres entre parenthèses désignent les numéros des revues.

Les revues

- Actualités Pharmaceutiques : 2009 (481, 482, 484, 485)
- Annals of Internal Medicine: 150 (4, 6, 7, 8, 9)
- British Medical Journal (BMJ): **338**
(7686/85/91/92/93/94/95/96/97 /98/ 99/7700/01/02/)
- Health Policy and Planning: **24** (2)
- Hépatogastro : 16 (2)
- Journal de pharmacie clinique : **28** (1)
- Lancet : **2008** ; **373** (9657/58/64/65/67/66/68/70/71/ 72/ 73/74/75/76/)
- Lettre du pharmacologue : **22**
- Médecine Thérapeutique : 15 (1, 4, 5, 6)
- Médecine tropicale : 68 (6)
- New England Journal of Medicine: **360** (1, 2, 3, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 20)
- Nouvelles pharmaceutiques 2009 (402)
- Presse médicale: **38** : (1, 2, 3, 4, 5, 6)
- Revue du praticien : monographie : **59** (2, 4, 5)
- Revue médicale Suisse : **2009** (185, 191, 192, 193,194, 196,197, 198, 199, 200, 201, 202,203)
- Revue prescrire 29 (307)

Les ouvrages

Au cours de ce trimestre, nous n'avons pas acquis d'ouvrage.

FORMATION À LA PROMOTION DE L'USAGE RATIONNEL DU MÉDICAMENT

Une des missions du CEDIM est de participer aux activités de formation, d'information, d'éducation et de recherche sur le médicament et la thérapeutique. C'est pour cette raison que la Direction régionale de la santé du Centre-Est a sollicité un appui du CEDIM pour une formation à la promotion de l'usage rationnel du médicament. La formation a effectivement eu lieu du 11 au 16 mai 2009 à Tenkodogo. 9 modules ont été proposés à une vingtaine participants.

La formation a porté sur les méthodes permettant d'étudier les pratiques d'utilisation des médicaments, et comment remédier aux problèmes en matière de prescription, de dispensation et de consommation des thérapeutiques. Les participants ont découvert des méthodes simples d'analyse reposant sur des indicateurs de bon usage des médicaments appliquant des concepts clés tels que la liste des médicaments essentiels, le formulaire national, etc. Le cours a aussi porté sur une présentation des méthodes permettant de modifier les comportements inappropriés des prescripteurs et des consommateurs en matière d'usage des médicaments.

Au terme de cette formation, les participants ont acquis les outils nécessaires à l'amélioration des monitorings et la réalisation de recherche-action sur le médicament. Ils peuvent facilement identifier les facteurs qui génèrent un usage irrationnelle des médicaments et les approches pour modifier les comportements des prescripteurs et des dispensateurs ainsi que ceux des populations.

Selon l'évaluation finale et les sentiments exprimés par les participants à l'issue de la formation, le cours a été un succès. Les participants ont avoué être surpris par le contenu des modules, car le cours aborde des aspects qui ne sont pas enseignés à l'université.

Le CEDIM dispose de compétences pour offrir une telle formation. Il appartient aux différentes Directions régionales de la santé de solliciter l'appui de CEDIM pour l'organisation pratique des formations, importante pour régler les problèmes liés à la prescription, à la dispensation et à l'emploi des médicaments ■