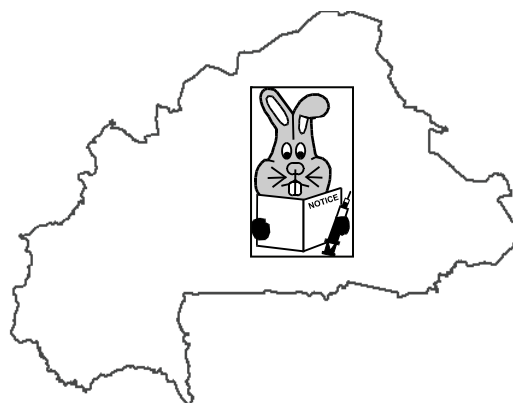


La Lettre du CEDIM

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° 42 - Décembre 2009

ISSN 0796-7802



SOMMAIRE

ÉDITORIAL

Du leurre à la ... réalité 50

ACTUALITÉS

Nouvelles recommandations
pour le traitement de l'infection à VIH 51

Les vaccins grippaux A/H1N1 53

LE MÉDICAMENT

Les ARV de première ligne en 2009 55

PATHOLOGIE

Traitement de la crise d'asthme 56

L'érysipèle de jambe 58

SAVOIRS ET PRATIQUES

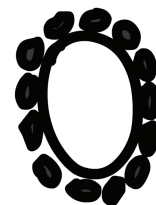
Mieux prescrire le fer chez les
femmes enceintes 60

FORUM

Médicaments contrefaits 62

LA PAGE DU CEDIM

Nouveaux documents 64



ISSN 0796-7802

Directeur de Publication : Ministère de
la Santé

Rédacteur en chef : Clotaire Nanga

Comité de rédaction (CR) :

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

Relecteurs hors CR pour ce numéro :

Fatimata Zampaligré (DSF) ; Marie Joseph Sanou (CMLS) ; Nina Korsaga (Dermatologie CHUYO) ; Salamata Lalogo (DLM) ; Simon Kaboré (RAME)

Appui technique et financier :

- Organisation Mondiale de la Santé
- Prescrire, Paris.

Équipe du CEDIM :

Clotaire Nanga ; Kadiatou Zerbo ; Mamadou Koné ; Ousséni Kouama ; Ramata Kéita ; Sabane Ouédraogo ; Thérèse Diallo

Adresse :

La Lettre du CEDIM
411, Avenue Kumda Yoonré
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
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.

DU LEURRE À LA ... RÉALITÉ

Depuis 2003, de nombreux acteurs de la société civile, des institutions, des chercheurs interpellent les autorités burkinabè sur la nécessité d'adopter la gratuité du traitement des personnes vivant avec le VIH, à l'instar de plusieurs pays africains. Les autorités ont toujours soutenu que la gratuité des antirétroviraux (ARV) était un leurre. Ce 31 décembre 2009, le Président du Faso a enfin annoncé la gratuité du traitement antirétroviral au Burkina Faso. L'effet d'annonce a suscité un soulagement auprès des nombreux acteurs du système de santé burkinabé. Mais en réalité, cette annonce officialise une pratique déjà en vigueur. En effet, dans la plupart des structures de dispensation des ARV, les patients qui déclaraient ne plus pouvoir payer leurs médicaments en bénéficiaient gratuitement. Il fallait le savoir.

Bien sûr, il est logique que des médicaments subventionnés à 100%, donc acquis "gratuitement", par des financements majoritairement internationaux soient rétrocédés gratuitement à des patients pour la plupart du temps indigents. Tout le problème que pose cette mesure est la disponibilité continue des médicaments, et donc la pérennité des financements dans la mesure où : l'infection à VIH est pour l'instant une maladie au long cours ; cette mesure entrainera peut-être un accroissement du nombre de dépistage et sans doute une augmentation du nombre de patients séropositifs pour le VIH ; l'Organisation mondiale de la santé a récemment recommandé de traiter les patients infectés par le VIH quand le nombre de CD4 tombe à moins de 350/mm³, ce qui implique un plus grand nombre de patients à mettre sous traitement plus tôt que prévu (lire en p. 51-52 de ce numéro). Pourtant, sous le prétexte de la crise financière, beaucoup de pays donateurs au mieux ont décidé de plafonner leurs contributions au Fonds Mondial et au pire de les réduire. La question qui est alors sur toutes les

lèvres est "que se passera-t-il si les financements internationaux tarissent ?" Si ce n'est déjà fait, il est prioritaire de réfléchir à une solution pour parer à toute éventualité.

Pour l'instant, le plus important est la prise de mesures d'accompagnement afin d'assurer une mise en œuvre effective de la gratuité des ARV : disponibilité continue des médicaments, décentralisation effective des soins dans tout le pays, ce qui implique la disponibilité et l'accessibilité de prescripteurs et de dispensateurs compétents, l'engagement budgétaire de l'État, etc. La cerise sur le gâteau de la mesure de gratuité serait de consentir un effort supplémentaire pour la gratuité du suivi biologique des patients en cours de traitement et ceux en file d'attente. Il serait ainsi cohérent de renforcer les capacités des laboratoires des districts sanitaires, et d'assurer un approvisionnement régulier en réactifs. Mais l'annonce du chef de l'État ne donne pas plus de précision.

Cette mesure de gratuité des ARV pose aussi la question de la responsabilité des acteurs. Gratuité ne rime pas avec banalité. Elle ne signifie surtout pas que les médicaments obtenus ont peu de valeur. Les africains ont tendance à faire la confusion, on l'a vu avec l'avènement des médicaments génériques, à faible prix. Les décideurs, les soignants, les structures associatives et les patients sont invités à une gestion rigoureuse et à une utilisation rationnelle des ARV mis à leur disposition, afin de minimiser les pertes inutiles et de réduire les coûts. Il importe aussi de sensibiliser les patients pour une meilleure observance des traitements, afin de ne pas compromettre cette gratuité par des échecs thérapeutiques qui obligeraient à passer à des combinaisons thérapeutiques plus coûteuses ■

La Rédaction

NOUVELLES RECOMMANDATIONS POUR LE TRAITEMENT DE L'INFECTION À VIH

À l'occasion de la Journée mondiale de la lutte contre le sida (1^{er} décembre), l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a formulé de nouvelles recommandations dans le cadre de la lutte contre le VIH sur le traitement, la prévention, et l'alimentation en particulier des nourrissons, en se fondant sur des données récentes.

Selon un rapport du programme commun des Nations unies sur le VIH/Sida (Onusida), depuis le début de l'épidémie de sida, près de 60 millions de personnes ont été infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ; 25 millions de personnes en sont morts. En fin 2008, on estimait le nombre de personnes vivant avec le VIH/sida à 33,4 millions, et celui des nouvelles infections annuelles à 2,7 millions. Le VIH/sida est la première cause de mortalité dans le monde chez les femmes en âge de procréer (1).

L'Afrique sub-saharienne est la région la plus touchée par le sida : 67% de la population mondiale infectée par le VIH ; environ 1,9 millions d'Africains ont été infectés en 2008, portant le nombre de personnes vivant avec le virus à 22,4 millions en Afrique sub-saharienne. L'épidémie a fait plus de 14 millions d'orphelins dans cette région du monde. Et quelque 91% des nouvelles infections chez les enfants dans le monde s'y produisent (1).

C'est dans ce contexte que l'OMS a révisé ses lignes directrices relatives au traitement antirétroviral destiné à l'adulte et à l'adolescent. Les principales recommandations de ces nouvelles lignes directrices ont été publiées le 30 novembre 2009. Les lignes directrices complètes sont attendues pour le début 2010. Le but de ces recommandations est de « permettre à de nombreuses personnes à forte charge de morbidité de vivre plus longtemps et en meilleure santé » (2).

COMMENCER LE TRAITEMENT PLUS TÔT RÉDUIT LA MORBIDITÉ ET LA MORTALITÉ

En 2006, l'OMS recommandait de débuter le traitement antirétroviral quand le nombre de CD4 tombe en dessous de 200 cellules/mm³, ce qui correspond souvent au moment de l'apparition des symptômes dus à l'infection par le VIH. Selon l'OMS, des études récentes ont démontré qu'en commençant le traitement plus tôt, on réduit le taux de morbidité et de mortalité. L'OMS recommande donc de commencer le traitement à un seuil de CD4 plus élevé, à savoir 350 cellules/mm³ chez toutes les personnes dont la sérologie est positive au VIH, y compris les femmes enceintes, qu'ils soient ou non symptomatiques (2).

En commençant plus tôt le traitement antirétroviral, on renforce le système immunitaire et on réduit le risque de maladies et de décès liés au VIH. On diminue aussi le risque de transmission du VIH et de la tuberculose (2).

L'OMS recommande aussi aux pays de mettre progressivement fin à l'utilisation de la *stavudine* (d4T), en raison de ses effets indésirables irréversibles à long terme (neuropathies, toxicité mitochondriale). La *stavudine* est encore largement utilisée dans le traitement de premier choix dans les pays en développement car il s'agit d'un médicament peu coûteux et suffisamment disponible. L'OMS recommande à sa place, la *zidovudine* (AZT) ou le *ténofovir* (TDF), moins toxiques et tout aussi efficaces [mais plus cher](4).

Les recommandations de 2009 envisagent un rôle accru pour la surveillance au laboratoire d'analyse médicale en vue d'améliorer la qualité du traitement et des soins. On préconise notamment un meilleur accès à la numération des CD4 et, le cas échéant, à la surveillance de la charge virale. Mais l'accès au traitement antirétroviral ne doit pas être refusé si ces examens de surveillance ne sont pas disponibles.

MIEUX PRÉVENIR LA TRANSMISSION MÈRE-ENFANT DU VIH

En 2006, l'OMS recommandait de fournir des antirétroviraux (ARV) aux femmes enceintes dont la sérologie VIH est positive au troisième trimestre de la grossesse (à partir de la 28^{ème} semaine) pour éviter la transmission du VIH à l'enfant. À l'époque, il n'y avait pas assez de données sur l'effet protecteur des ARV pendant l'allaitement. Depuis, plusieurs essais cliniques ont démontré leur efficacité pour la prévention de la transmission pendant l'allaitement. Les recommandations de 2009 veulent promouvoir l'utilisation des ARV à un stade plus précoce de la grossesse, à partir de la 14^{ème} semaine et jusqu'à la fin de la période de l'allaitement. L'OMS recommande désormais de poursuivre l'allaitement jusqu'à l'âge de un an, à condition que la mère dont la sérologie VIH est positive ou l'enfant prenne des ARV pendant cette période, ce qui réduira le risque de transmission et améliorera les chances de survie de l'enfant (2).

L'allaitement maternel semble donc une bonne option pour l'enfant, même quand la mère est de sérologie positive pour le VIH, seulement quand l'accès aux ARV est effectif.

Les autorités sanitaires nationales sont encouragées à définir les meilleures pratiques d'alimentation du nourrisson (allaitement maternel avec administration d'ARV ou recours à une préparation pour nourrissons) dans leur communauté. Il faut alors promouvoir la pratique retenue comme la seule à suivre en matière de soins (2).

DE NOMBREUX DÉFIS RESTENT À RELEVÉ

Les nouvelles recommandations concernant la prévention de la transmission mère-enfant du VIH pourraient ramener le risque de transmission à 5 % ou même en dessous. Associées à des pratiques plus judicieuses d'alimentation du nourrisson, les recommandations peuvent contribuer à améliorer la survie de l'enfant.

Le principal problème demeure la disponibilité des traitements dans les pays où les ressources sont limitées. L'extension des services de prévention de la transmission mère-enfant et du traitement antirétroviral se heurte actuellement à une infrastructure insuffisamment développée, à des ressources humaines et financières inadéquates et à une intégration insuffisante des interventions dirigées contre le VIH dans les systèmes de santé.

Si elles sont adoptées, les recommandations se traduiront par un nombre accru de personnes ayant besoin d'un traitement. Mais les coûts supplémentaires associés au traitement plus précoce pourraient être compensés par une diminution des frais hospitaliers, par une meilleure productivité du fait de la diminution des congés maladie, par un nombre inférieur d'orphelins

du sida et par une baisse des infections par le VIH.

Un autre défi consiste à encourager plus de gens à se soumettre à des tests de dépistage volontaire et à demander conseil avant l'apparition de symptômes. De nombreuses personnes dont la sérologie est positive pour le VIH attendent encore trop longtemps avant de se faire soigner et ne se manifestent généralement que quand le nombre de leurs CD4 tombe en dessous de 200 cellules/mm³. Or, les avantages d'un traitement plus précoce pourraient aussi amener davantage de personnes à se soumettre à des activités de dépistage et de conseil et à connaître ainsi leur statut sérologique.

Enfin, il est à noter que si la mobilisation internationale a permis des progrès notables en termes de prévention et de soins, la crise économique menace les efforts accomplis. Les pays riches rechignent à honorer leurs promesses, et plusieurs pays sentent déjà le tarissement des financements internationaux... ■

©LDC

Extrait de la documentation CEDIM

1- UNAIDS/WHO "09 AIDS epidemic update" November 2009 : 100 pages.

2- OMS "Nouvelles recommandations de l'OMS : Traitement antirétroviral de l'adulte et de l'adolescent" novembre 2009 : 5 pages.

Encadré : Recommandations 2009 de l'OMS, ce qui a changé

Recommandations 2006	Recommandations 2009
Instituer le traitement antirétroviral chez tous les patients présentant une maladie clinique avancée et/ou une numération des CD4 < 200 cellules/mm ³ .	Pour les patients VIH+, commencer un traitement plus précoce, quand la numération des CD4 est < 350 cellules/mm ³ , quels que soient les symptômes.
Accorder un rôle essentiel de la <i>stavudine</i> (d4T) dans les schémas thérapeutiques en raison de son faible coût, de la nécessité limitée d'un suivi biologique, du fait qu'elle était bien tolérée à la phase initiale du traitement et qu'elle était assez disponible.	Cesser progressivement de préconiser la <i>stavudine</i> comme traitement de premier choix et passer à d'autres produits moins toxiques tels que la <i>zidovudine</i> (AZT) et le <i>ténofovir</i> (TDF).
—	Accroître le suivi biologique : suivi de la numération des CD4 et de la charge virale en vue d'améliorer la qualité du traitement et des soins de l'infection à VIH.
Mettre en route un traitement antirétroviral chez les femmes enceintes à partir de la 28ème semaine de grossesse pour prévenir la transmission mère-enfant du VIH.	Instaurer un traitement antirétroviral à partir de la 14ème semaine de grossesse, jusqu'à la fin de la période de l'allaitement.

LES VACCINS GRIPPAUX A/H1N1

La pandémie de la grippe A/H1N1 est réelle, mais sa gravité et le besoin d'une vaccination pour s'en protéger ne sont pas toujours avérés. En cas de nécessité de vaccination, mieux vaut cibler les personnes à risque élevé de complication grave, leur entourage et les soignants. Il importe de savoir que tous les vaccins H1N1v ne se valent pas. Leur intérêt diffère selon les personnes considérées.

Au Burkina Faso, au 1er décembre 2009, aucun cas de grippe à virus A/H1N1 (H1N1v) n'a été signalé par les autorités sanitaires ni par les organisations internationales. Mais on se prépare à une riposte en cas d'épidémie. Des doses de vaccins antigrippaux ont d'ailleurs été promises. Quels sont les vaccins antigrippaux à virus A/H1N1 et quelle est la place de la vaccination dans la stratégie de prévention?

Dans les pays occidentaux, plusieurs vaccins grippaux monovalents inactivés contre le virus H1N1v (celvapan°, focetria°, pandemrix°, panenza°) sont autorisés ou annoncés pour fin 2009. Ces vaccins comportent plusieurs différences : le type de vaccin (virus entier, fragmenté, ou à "sous-unités"), la présence ou non d'adjuvant lipidique (visant à amplifier la réponse immunitaire et à augmenter le rendement de production), la présentation unidose ou multidoses, et la présence de conservateur ou non (1).

Les autorités sanitaires des pays occidentaux ont mis en place des procédures accélérées pour évaluer les données fournies par les firmes et permettre une commercialisation rapide des vaccins grippaux H1N1v. Au 30 septembre 2009, seuls quelques résultats préliminaires d'études d'immunogénicité à court terme chez des personnes en bonne santé sont publiés. Les vaccins grippaux H1N1v à virus fragmenté ou à "sous-unités" sans adjuvant s'apparentent à ceux habituellement utilisés contre la grippe saisonnière. Selon des résultats préliminaires, la réponse immunitaire a été considérée satisfaisante chez plus

des trois quarts de 240 adultes âgés de moins de 65 ans ayant reçu un vaccin H1N1v de ce type. Selon les résultats préliminaires d'une autre étude chez 70 enfants ayant reçu un autre vaccin H1N1v du même type, la réponse a paru, comme prévisible, moindre chez les plus jeunes. Un vaccin grippal avec adjuvant lipidique MF59C.1 est commercialisé contre la grippe saisonnière depuis plusieurs années. Dans une étude, la réponse a été considérée satisfaisante chez plus des trois quarts de 100 adultes âgés de moins de 50 ans ayant reçu un vaccin H1N1v de ce type. L'adjuvant lipidique AS03 est de composition voisine de celle de l'adjuvant MF59C.1, laissant présumer un effet immunogène voisin. Au 30 septembre 2009, on ne dispose d'aucune donnée d'évaluation concernant le vaccin H1N1v à virus entier, seul vaccin grippal de ce type (1).

Dans les études d'immunogénicité chez les adultes, les effets indésirables ont été ceux prévisibles (réactions locales et douleurs musculaires le plus souvent). La fréquence a paru plus élevée avec un adjuvant lipidique. L'adjuvant MF59C.1 n'expose que rarement à des effets indésirables systémiques graves, et bénéficie d'un recul plus important que l'adjuvant AS03 (1).

Chez les nourrissons et les femmes enceintes, la présence d'adjuvant lipidique dans les vaccins grippaux H1N1v soulève des interrogations en termes immunitaires, et d'éventuelles convulsions fébriles du nourrisson. Une surveillance active des effets indésirables neurologiques, tels que le syndrome de Guillain-Barré (lire

dans ce numéro, page 59) , est de mise comme pour tous les autres vaccins grippaux, et surtout avec le vaccin à virus entier (1).

Une présentation unidose en seringue préremplie prête à l'emploi est préférable pour mettre à l'abri d'une contamination microbienne et des risques liés à un conservateur (1). Mais cette présentation est coûteuse pour les pays à faibles revenus et ne convient pas pour les vaccinations de masse.

En pratique, bien qu'encore parcellaires, les données disponibles au 30 septembre 2009 justifient une vaccination des personnes à risque élevé de complication grave de la grippe H1N1v, et aussi de celles qui les entourent et qui les soignent. Plusieurs vaccins sont proposés. Le vaccin doit être choisi, selon les disponibilités, pour réduire au minimum les risques d'effets indésirables, notamment chez les nourrissons et les femmes enceintes jugés à risque : c'est-à-dire de préférence un vaccin à virus fragmenté sans adjuvant (1).

PRÉVENTION DES GRIPPES : D'ABORD SE LAVR SOUVENT LES MAINS

Lorsqu'il importe de ne pas transmettre une infection respiratoire, mieux vaut motiver les patients infectés à porter un masque de type chirurgical tant que durent la toux et les éternuements, à se laver souvent les mains à l'eau et au savon (dès qu'on suspecte qu'elles sont souillées), et à se tenir à distance des personnes à risque. Le nettoyage des objets et surfaces souillées participe à la prévention de

la transmission indirecte. Les personnes pour qui il importe de ne pas être infectées ont intérêt à se laver les mains avant de les porter à la bouche, au nez ou aux yeux, et quand elles ont peut-être été contaminées, notamment par des objets. Mieux vaut qu'elles se tiennent à distance des personnes symptomatiques. Dans la vie courante, ces mesures sont difficiles à mettre en œuvre de manière stricte, et nécessitent des explications détaillées et adaptées au contexte de vie. Leur efficacité incomplète justifie pour certains patients la recherche de mesures de prévention complémentaires, telles que la vaccination, et rarement un médicament antiviral (2).

PRISE EN CHARGE DE LA GRIPPE H1N1 : NE PAS TROP COMPTER SUR LES ANTIVIRAUX

En traitement préventif, l'efficacité de l'*oseltamivir* est vraisemblable mais non démontrée sur la grippe due au virus A/H1N1 de 2009 (H1N1v). En traitement curatif, les données cliniques sont parcellaires. Prendre en compte les effets indésirables, les incertitudes diagnostiques et les incertitudes sur l'efficacité incite à réserver les antiviraux aux patients à risque élevé de complication grave, ayant été en contact étroit avec une personne apparemment contagieuse d'une grippe H1N1v confirmée, ou très probable car dans la période du pic épidémique (3).

ÉVITER LA GRIPPE H1N1V CHEZ LES FEMMES ENCEINTES

En cas de grippe A/H1N1 de 2009 (H1N1v) au cours du troisième trimestre de grossesse, les hospitalisations ont été environ 4 fois plus fréquentes que dans la population générale. Le risque absolu de décès semble plutôt supérieur à celui observé dans la population générale (qui est de l'ordre de 1 décès pour 20 000 personnes symptomatiques). La balance bénéfices-risques des

antiviraux pendant la grossesse est très incertaine. Mieux vaut que les femmes enceintes limitent le risque d'infection, par les mesures d'hygiène, surtout le lavage fréquent des mains, et par la vaccination avec un vaccin H1N1v à virus fragmenté sans adjuvant (4).

©LDC

Extrait de la documentation CEDIM

RETRAIT DU BENFLUOREX DANS PLUSIEURS PAYS

Le *benfluorex* (Mediator[®]) est un amphétaminique anorexigène dérivé de la *fenfluramine* (ex-Pondéral[®]). Jusqu'en janvier 2009, cette substance disposait d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) burkinabé pour le traitement des hypercholestérolémies. En France en 2009, la même substance est commercialisée comme « *adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale* » (1 à 3).

Malgré une commercialisation du *benfluorex* depuis plus de 30 ans dans plusieurs pays, aucune donnée probante de son intérêt en termes de morbidité dans le diabète et l'hypertriglycéridémie n'est disponible. Il est parfois utilisé en dehors de l'indication figurant dans l'autorisation de mise sur le marché comme traitement à visée amaigrissante (3).

Malgré le laconisme du résumé des caractéristiques du produit (RCP), les effets indésirables du *benfluorex* sont connus et parfois graves. Outre les troubles digestifs, il expose notamment à des troubles neuropsychiques, à des hypertension artérielles pulmonaires et à des valvulopathies (3,4). Ces effets indésirables graves ont été à l'origine du retrait du marché français d'autres

1- "celvapan[®], focetria[®], pandemrix[®], panenza[®] : vaccins grippaux H1N1v. Vacciner les personnes à risque élevé de complication grave, avec des préférences quant au vaccin" *Rev Prescrire* 2009, 29 (313): 806-810.

2- "Prévention des gripes : d'abord se laver souvent les mains" *Rev Prescrire* 2009, 29 (313): 848-849.

3- Grippe H1N1v : ne pas trop compter sur les antiviraux" *Rev Prescrire* 2009, 29 (313): 849-850.

4- "Éviter la grippe H1N1v chez les femmes enceintes" *Rev Prescrire* 2009, 29 (313): 850-851.

amphétaminiques : la *fenfluramine* et la *dexfenfluramine* (ex-Isoméride[®]). En 2003 et 2005, les autorités de santé espagnoles ont retiré le *benfluorex* du marché et interdit les préparations magistrales contenant cette substance. En 2007, en France, l'indication dans les hypertriglycéridémies a été retirée de l'AMM en raison d'une balance bénéfices-risques défavorable (3).

La balance bénéfices-risques défavorable du *benfluorex* est connue depuis longtemps. L'AMM au Burkina Faso a expiré en janvier 2009. Malgré cela, en décembre 2009, on trouve encore ce médicament dans le circuit officiel de vente. En pratique, face à ces défaillances, c'est aux soignants de faire en sorte que les patients ne soient pas exposés à cette substance (3) ■

©LDC

Extrait de la documentation CEDIM

1- Ministère de la santé "Nomenclature Nationale des spécialités pharmaceutiques et médicaments génériques autorisés au Burkina Faso".

2- Mediator In : "Dictionnaire Vidal" Vidal, Issy-les-Moulineaux 2005 : 33-36.

3- "Benfluorex : un amphétaminique à bannir" *Rev Prescrire* 2009 ; 29 (314) : 901.

4- Prescrire Rédaction "Benfluorex : de plus en plus de valvulopathies notifiées" *Rev Prescrire* 2009 ; 29 (314) : 912.

QUE CHOISIR EN PREMIÈRE LIGNE DANS LE TRAITEMENT DU VIH-1

Chaque année, de nouveaux médicaments antirétroviraux sont mis sur le marché international. La Lettre du CEDIM suit l'évolution du bénéfice et des risques de ces substances. En fin 2009, qu'est-ce qui a progressé en termes de choix des médicaments chez les adultes infectés par le VIH-1?

Au cours des dernières années, dans le traitement antirétroviral de première ligne des adultes infectés par le HIV-1, plusieurs essais comparatifs ont été publiés, et de nouveaux antirétroviraux ont été commercialisés. Quels médicaments choisir en premier ?

Fin 2009, la base du traitement antirétroviral des adultes infectés par le HIV-1 reste une association d'au moins 3 antirétroviraux, issus de deux classes pharmacologiques différentes (lire "les antirétroviraux en 2009" LDC septembre 2009, p. 37). Au sein de ces associations, le choix entre inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse et inhibiteur de la protéase n'est pas évident.

Parmi les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, la balance bénéfices-risques de l'*éfavirenz* est plus favorable que celle de la *névirapine* : meilleure efficacité virologique, moins de troubles cutanés et hépatiques.

Parmi les inhibiteurs de la protéase du HIV, l'association *lopinavir* + *ritonavir* est celle qui bénéficie du meilleur recul d'utilisation. Les associations *atazanavir* + *ritonavir*, *fosamprenavir* + *ritonavir* et *saquinavir* + *ritonavir* semblent avoir un effet antirétroviral similaire à celui de l'association *lopinavir* + *ritonavir*. Des résultats à 96 semaines d'un essai non aveugle versus *lopinavir* + *ritonavir* sont en faveur d'un effet virologique meilleur de l'association *darunavir* + *ritonavir*, surtout quand la charge virale initiale

est supérieure à 100 000 copies/ml. Dans deux essais non aveugles, les diarrhées ont été moins fréquentes sous *darunavir* que sous *lopinavir*. Certains inhibiteurs de la protéase du HIV ont une efficacité prouvée en une prise par jour. L'allongement de l'intervalle QT et les torsades de pointes limitent l'utilisation de l'*atazanavir*.

Parmi les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, l'association *zidovudine* + *lamivudine* est celle qui bénéficie du meilleur recul d'utilisation. Sur la base d'essais non aveugles, l'association *ténofovir* + *emtricitabine* a l'avantage d'une seule prise par jour et semble exposer à moins de répartitions anormales des graisses corporelles qu'une association avec la *zidovudine*. Les risques d'hypersensibilité et de problèmes cardiaques limitent l'utilisation de l'*abacavir*.

Parmi les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du HIV, les associations *stavudine* + *lamivudine* et *zidovudine* + *didanosine* sont celles qui exposent le plus à une toxicité mitochondriale.

En somme, des traitements moins lourds. Depuis 2004, les progrès ont été minimes : peu d'amélioration de l'efficacité virologique, peut-être moins de répartitions anormales des graisses corporelles. Des progrès dans la formulation des traitements (généralisation des associations à dose fixe), et en termes de rythme des prises (plusieurs traitements en

une prise par jour). Les associations *zidovudine* + *lamivudine*, *lopinavir* + *ritonavir*, et l'*éfavirenz* restent les médicaments les mieux éprouvés. Le *ténofovir* est la meilleure alternative à la *zidovudine*. Le *darunavir* est la meilleure alternative au *lopinavir*. Les progrès sont minimes, mais le choix de traitement s'est étoffé, ce qui est utile pour les patients, qui disposent d'options acceptables quand un traitement a trop d'effets indésirables.

© LDC

Extrait de la documentation CEDIM

Prescrire Rédaction "Choisir le premier traitement antirétroviral chez les adultes infectés par le HIV-1. Des progrès minimes, plus de choix" *Rev Prescrire* 2009 ; 29 (314) : 919-922.

TRAITEMENT DE LA CRISE D'ASTHME

Nous bouclons le dossier consacré à l'asthme par le traitement de la crise qui survient souvent à domicile, à l'école ou sur le lieu de travail. L'essentiel est de pouvoir prendre immédiatement en charge le patient afin de réduire la mortalité et les hospitalisations.

En rappel, les crises d'asthme sont des épisodes récidivants de sibilances, de dyspnée ou de toux spasmodiques, habituellement associés à un trouble ventilatoire obstructif. Elles sont d'intensité et de durée variables. Les crises d'asthme sont généralement réversibles, de manière spontanée ou après inhalation d'un bêta-2 stimulant d'action brève (1). Les crises d'asthme peuvent survenir pendant un traitement au long cours de l'asthme.

Les crises qui répondent mal ou pas aux bêta-2 stimulants d'action brève inhalés imposent l'appel immédiat à un système de soins d'urgence (1 à 3).

Les crises d'asthme graves sont responsables d'une hypoxie et sont susceptibles de conduire à une asphyxie mortelle. Les patients ayant un risque accru d'asthme mortel sont notamment ceux qui utilisent des posologies élevées de bêta-2 stimulants d'action brève inhalés, ceux dont l'asthme présente un caractère ancien ou instable, ceux qui ont été hospitalisés pour asthme dans l'année précédente et ceux qui ont déjà bénéficié d'une ventilation assistée pour asthme (1,3).

OBJECTIFS DE LA PRISE EN CHARGE, CRITÈRES D'INTERVENTION

Les stratégies d'anticipation et de prise en charge des crises d'asthme graves visent à réduire la mortalité et le nombre d'hospitalisations (2).

Une crise d'asthme grave, avec ou sans détresse vitale, impose l'appel à une unité mobile de réanimation,

l'organisation immédiate d'un transfert médicalisé vers un service d'urgence hospitalier et un traitement médical (2).

CHOIX DES TRAITEMENTS ; NATURE ET DEGRÉ DE LEUR EFFICACITÉ

Le traitement de première ligne de la crise d'asthme grave se fonde sur une oxygénation au masque (à un débit de 6 à 8 l/minute), l'administration continue d'un bêta-2 stimulant d'action brève inhalé (*salbutamol* ou *terbutaline*) et celle d'un corticoïde par voie orale (*prednisone*) ou par voie intraveineuse (*hydrocortisone* ou *méthylprednisolone*) (2).

En cas d'asthme grave avec détresse vitale, ou en absence d'amélioration avec le *salbutamol* ou la *terbutaline*, l'*ipratropium*, un atropinique inhalé, est ajouté au traitement précédent (2).

L'administration du bêta-2 stimulant d'action brève inhalé (*salbutamol* ou *terbutaline*) se fait en continu, au mieux, avec une solution pour inhalation convertie en aérosol par un dispositif relié à une source d'oxygène. À défaut, le bêta-2 stimulant d'action brève inhalé s'administre par un aérosol-doseur via une chambre d'inhalation (2).

En urgence, il est possible d'improviser une chambre d'inhalation avec une bouteille en plastique (4).

Quand la situation clinique le justifie, l'administration des doses de *salbutamol* ou de *terbutaline* inhalées, par nébulisation ou par aérosol-doseur via une chambre d'inhalation, se renouvelle toutes les

10 à 20 minutes jusqu'à l'arrivée de l'équipe de réanimation (2).

Chez les adultes, le *salbutamol* et la *terbutaline* sont administrés : en nébulisation, aux doses respectives de 5 mg et de 10 mg ; par aérosol-doseur via une chambre d'inhalation, aux doses de 4 à 6 bouffées (2).

Chez les enfants, le *salbutamol* et la *terbutaline* en nébulisation sont administrés aux doses respectives de 2,5 mg à 5 mg et de 5 mg à 10 mg (2).

Chez les enfants âgés de 2 ans à 5 ans, le *salbutamol* et la *terbutaline* délivrés par un aérosol-doseur via une chambre d'inhalation sont administrés aux doses de 2 à 4 bouffées (2).

L'utilisation d'un bêta-2 stimulant par voie sous-cutanée est à réserver aux situations où l'on intervient sans autre équivalent thérapeutique ou lorsque la mise en œuvre d'inhalation est impossible. On a alors recours au *salbutamol* ou à la *terbutaline* à raison d'une ampoule de 1 ml dosée à 0,5 mg (2 ; 5).

Un corticoïde administré par voie orale (*prednisone*) a la même efficacité qu'un corticoïde administré par voie intraveineuse (*hydrocortisone* ou *méthylprednisolone*). La voie intraveineuse est utile lorsque le patient ne peut pas avaler (2).

Chez les adultes, la *prednisone* est administrée aux doses de 20 mg à 40 mg, l'*hydrocortisone* à la dose de 100 mg, et la *méthylprednisolone* à la dose de 1 mg/kg (2).

Chez les enfants, la *prednisone* est administrée aux doses de 20mg

à 40mg, l'*hydrocortisone* aux doses de 50 mg à 100 mg, et la *méthylprednisolone* à la dose de 1 mg/kg environ (2).

L'*ipratropium* est administré par un système de nébulisation couplé à la source d'oxygène ou, à défaut, par un aérosol-doseur, via une chambre d'inhalation (2).

Chez les adultes et chez les enfants âgés de plus de 12 ans, l'*ipratropium* est administré à la dose de 0.5 mg en nébulisation ou aux doses de 4 à 6 bouffées par aérosol-doseur via une chambre d'inhalation (2).

Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, l'*ipratropium* en nébulisation est administré à la dose de 0,25 mg. Les posologies pédiatriques pour la délivrance en continu de l'*ipratropium* par aérosol-doseur font défaut dans l'indication de crise d'asthme grave (2).

EFFETS INDÉSIRABLES

Les bêta-2 stimulants sont causes notamment de troubles cardiaques (tachycardie), de troubles digestifs (nausées), de tremblements des extrémités et d'hypokaliémies (6).

Les corticoïdes sont responsables, entre autres, de troubles hydroélectriques (hypokaliémies, alcaloses métaboliques, rétentions hydrosodées), d'insuffisance surrénalienne et de troubles neuropsychiques (6).

Les bronchodilatateurs atropiniques inhalés sont responsables d'effets indésirables atropiniques périphériques et centraux. Les effets atropiniques périphériques affectent, notamment, la vision, l'appareil urinaire (rétentions urinaires) et le cœur (bradycardies). Les effets atropiniques centraux associent troubles de l'humeur, troubles de la mémoire, hallucinations visuelles et délires (7).

INTERACTIONS

L'asthme sévère est une situation à risque accru d'hypokaliémie par interaction médicamenteuse, notamment entre les bêta-2 stimulants et les corticoïdes. L'hypokaliémie expose à des troubles cardiaques, notamment à des torsades de pointe. Ce risque est favorisé par l'hypoxie. Une attention particulière est à porter chez les patients traités par des médicaments bradycardisants (digitaliques ou autres) et par les médicaments allongeant l'intervalle QT (6).

La surveillance accrue du patient jusqu'à l'arrivée de l'équipe mobile de réanimation est impérative (2).

Lors d'une crise d'asthme d'intensité moyenne, la prise en charge des patients est envisagée à domicile. Une hospitalisation s'impose lorsque la situation clinique ne s'améliore pas malgré les premiers soins (2).

GROSSESSE, ALLAITEMENT

Les risques de l'asthme mal maîtrisé sont beaucoup plus importants pour la femme enceinte et son enfant à naître que les risques des traitements reconnus de l'asthme (8).

Les médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme, y compris les corticoïdes par voie générale, ne sont pas contre-indiqués pendant l'allaitement (8).

PRATICITÉ ET DISPOSITIFS MÉDICAUX

Lors de l'utilisation du débitmètre de pointe, dans le cas où le meilleur score du patient est inconnu, des tables de normes théoriques fournissent, en fonction de la taille, du sexe et de l'âge une valeur qui s'en approche (9) ■

Extrait de la documentation CEDIM

- 1- Prescrire Rédaction "Traiter une crise d'asthme grave" *Rev Prescrire* 1996 ; **16** (162) : 388-393.
- 2- Prescrire Rédaction "Crise d'asthme grave à domicile : agir en attendant une unité mobile de réanimation" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (284) : 441-444.
- 3- Prescrire Rédaction "Prévenir l'asthme mortel" *Rev Prescrire* 1990 ; **10** (94) : 110-112.
- 4- Prescrire Rédaction "Les aérosols dans le traitement de l'asthme" *Rev Prescrire* 1994 ; **14** (143) : 481-487.
- 5- Prescrire Rédaction "Corticoïdes et grossesse" *Rev Prescrire* 1989 ; **9** (89) : 404.
- 6- Prescrire Rédaction "Patients asthmatiques ou bronchitiques chroniques" *Rev Prescrire* 2009 ; **28** (302 suppl.) : 181-189.
- 7- Prescrire Rédaction "Le syndrome atropinique en bref" *Rev Prescrire* 2009 ; **28** (302 suppl.) : 279.
- 8- Prescrire Rédaction "Traitement de l'asthme pendant la grossesse" *Rev Prescrire* 1995 ; **15** (156) : 780.
- 9- Prescrire Rédaction "Les débitmètres de pointe" *Rev Prescrire* 1990 ; **10** (96) : 208-212.

L'ÉRYSIPIÈLE DE JAMBE

Au Burkina Faso, les affections de la peau représentent un peu moins de 4 % de l'ensemble des pathologies du pays (4). Parmi ces affections, de nombreux cas d'érysipèle de jambe sont observés dans les structures de soin. Quelles sont les causes de l'érysipèle et comment la reconnaître ? Cette première partie de l'article apportera quelques éléments de réponse à ces questions

L'érysipèle est une infection cutanée, définie comme une *dermohypodermite* bactérienne aiguë, habituellement streptococcique. L'érysipèle est localisé, dans plus de 85 % des cas, aux membres inférieurs (1).

ÉPIDÉMIOLOGIE

Causes, facteurs favorisants. Des streptocoques, en particulier des groupes A et G, sont impliqués dans environ 80 % des cas d'érysipèle, et des staphylocoques dorés dans environ 15 % des cas. Rarement, des bacilles à Gram négatif sont isolés (*Pseudomonas aeruginosa*, entérobactéries) (1).

Des antécédents d'érysipèle, des plaies ou des ulcérations cutanées sont les principaux facteurs qui favorisent un érysipèle. Un intertrigo interorteils semble être une porte d'entrée cutanée fréquente. Les dermatoses excoりées (psoriasis, eczéma), les traumatismes et les plaies postopératoires sont d'autres portes d'entrée cutanées. Un œdème chronique des membres inférieurs (lymphœdème notamment) et un surpoids sont souvent incriminés dans la survenue d'un érysipèle. La dépigmentation est aussi parfois en cause (1).

Transmission. L'érysipèle est une infection sporadique sans caractère épidémique, ni risque de contagion (1).

Fréquence. L'érysipèle atteint surtout des adultes âgés de plus de 60 ans, sans différence notable entre les sexes (1).

ÉVOLUTION NATURELLE

Sans antibiothérapie, la période d'extension de l'érysipèle dure de 8 jours à 15 jours en l'absence de complication. La guérison de l'érysipèle est parfois spontanée, mais plus souvent, des abcès cutanés surviennent, parfois compliqués de septicémie. Des atteintes rénales ont été rapportées dans près de 68 % des cas, ainsi que des décès notamment dans un contexte de septicémie ou d'infection rénale. Sans antibiothérapie, des taux de mortalité compris entre 15 % et 40 % ont été rapportés chez des patients atteints d'érysipèle (1).

Chez les patients hospitalisés pour érysipèle, certaines circonstances sont associées fréquemment à des décès ou à des prolongations d'hospitalisation : âge élevé, hypertension artérielle, diabète, insuffisance cardiaque, présence d'un ulcère de jambe, longue durée d'évolution des symptômes avant l'hospitalisation. Une artériopathie des membres inférieurs, une insuffisance rénale, une malnutrition, une prise chronique d'alcool ou de drogues, une immunodéficience sont aussi des facteurs de gravité (1).

DIAGNOSTIC ET DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

L'érysipèle est classé parmi les "dermohypodermite aiguës bactériennes" (ex-"cellulites bactériennes"), au sein desquelles on distingue des formes non nécrosantes dites médicales, tel l'érysipèle, et des formes

nécrosantes dites médicochirurgicales, telle la fasciite nécrosante. Ces formes nécrosantes sont des urgences médicochirurgicales grevées d'une lourde mortalité (20 % à 70 % de décès) (1; 2).

La survenue brutale de fièvre, souvent élevée, précède parfois de quelques heures les signes locaux. La fièvre est absente dans environ 30 % des cas : notamment, chez certains patients diabétiques, insuffisants rénaux ou traités par corticothérapie au long cours (1).

La présence d'un placard cutané inflammatoire sur une seule jambe caractérise l'érysipèle. Ce placard est érythémateux, brillant, chaud et douloureux spontanément et à la pression. Il s'étend de façon centrifuge, et n'est généralement pas délimité par un bourrelet périphérique. La peau est le plus souvent œdématisée. Une phase de desquamation annonce la guérison (1).

Dans près de 30 % des érysipèles, des bulles secondaires à l'œdème et/ou un purpura pétéchiol sont présents. Les érysipèles bulleux sont plus fréquents chez les patients âgés ou diabétiques (1).

Une adénopathie satellite inguinale, sensible à la palpation, est présente dans environ 40 % des cas. Une lymphangite, située au niveau de la face interne de la cuisse homolatérale, est associée dans près de 25 % des cas (1).

Dans les formes simples d'érysipèle, les prélèvements pour examens bactériologiques

(prélèvements locaux ou hémocultures) sont peu utiles pour guider le choix d'un antibiotique. Un germe pathogène est isolé dans moins de 10 % des hémocultures et dans moins de 30 % des cas après écouvillonnage d'une plaie de voisinage ou d'une phlyctène. Les cultures à partir des prélèvements cutanés sont en outre souvent contaminées par une flore commensale (1).

La présence d'une nécrose cutanée, d'un placard aux bords irréguliers, de zones de marbrures, de cyanose, de vastes bulles hémorragiques, d'une hypoesthésie cutanée font suspecter une dermohypodermite bactérienne nécrosante, en particulier une fasciite nécrosante, rare mais grave. Son début insidieux mime parfois un érysipèle. Rapidement, une nécrose cutanée extensive apparaît avec des signes locaux de gravité, notamment, douleurs sévères, cyanose de la peau, décollement bulleux hémorragique, crépitations, voire odeur putride. Les signes généraux sont ceux d'un sepsis grave (1).

Une thrombose veineuse profonde est évoquée quand la température corporelle est normale ou peu élevée. La fièvre est habituellement moins élevée que dans l'érysipèle, la jambe est souvent moins inflammatoire. Mais la prise d'antalgiques antipyrétiques ou d'anti-inflammatoires susceptibles d'atténuer fièvre et douleur de l'érysipèle est à prendre en compte. L'échographie-doppler veineux des membres inférieurs suffit le plus souvent pour assurer le diagnostic (1).

Une dermatite de stase est une autre cause fréquente de grosse jambe rouge, plutôt bilatérale, sur un terrain veineux pathologique. Il n'existe habituellement pas ou peu de fièvre, et la régression est souvent spontanée (1).

Un eczéma aigu est parfois confondu avec un érysipèle. Il est caractérisé par un prurit et une

éruption cutanée évocatrice, parfois secondaire à l'application d'un topique allergisant. Habituellement, la fièvre est absente (1).

D'autres pathologies inflammatoires cutanées (panniculites inflammatoires, lupus, érythème noueux, etc.) simulent parfois un érysipèle, mais les lésions sont alors souvent disséminées et bilatérales (1).

PRÉVENTION DES RÉCIDIVES

En l'absence de données d'un haut niveau de preuves, la prévention des récurrences passe par le traitement et l'hygiène des éventuelles portes d'entrée (intertrigos des orteils, ulcères) et par la prise en charge d'un éventuel lymphoedème, notamment par des bandages compressifs (3).

Après un érysipèle, le seul traitement préventif des récurrences assez bien évalué est la *benzathine benzylpénicilline* pendant plusieurs mois. La *pénicilline* orale a vraisemblablement une efficacité similaire (3) ■

Dans le prochain numéro, il sera présenté les traitements de l'érysipèle de jambe, les effets indésirables des médicaments, les interactions, etc.

©LDC

Extrait de la documentation CEDIM

1- Prescrire Rédaction "Reconnaître et prendre en charge l'érysipèle de jambe. Première partie. La clinique avant tout" *Rev Prescrire* 2007 ; 27 (287) : 687-691.

2- Prescrire Rédaction "Cellulites infectieuses = urgence" *Rev Prescrire* 1993 ; 13 (135) : 674-675.

3- Prescrire Rédaction "Reconnaître et prendre en charge l'érysipèle de jambe. Deuxième partie. La pénicilline avant tout" *Rev Prescrire* 2007 ; 27 (288) : 763-767.

4. Ministère de la santé "Annuaire statistique 2008" Ouagadougou juin 2009, 275 pages.

LE SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ EN BREF

On voit souvent mentionné parmi les effets indésirables de nombreux vaccins "Syndrome de Guillain-Barré". De quoi s'agit-il exactement ?

Le syndrome de Guillain-Barré est une polyradiculonévrite aiguë inflammatoire, caractérisée par une paralysie aréflexique associée à des paresthésies douloureuses. C'est une maladie auto-immune. La cause précise du syndrome de Guillain-Barré n'est pas encore connue. Mais selon différentes observations, la survenue de ce syndrome est précédée dans 60 à 70 % des cas d'une infection aiguë virale ou bactérienne des voies respiratoires ou gastro-intestinales. Une grippe, une hépatite, une rougeole ou une mononucléose sont considérées comme des facteurs de risque possible.

Le syndrome de Guillain-Barré se manifeste brutalement. Les symptômes peuvent être bénins (fourmillements, pertes de sensibilité, tachycardie, maux de tête) ou peuvent conduire à des états beaucoup plus sérieux, comme d'importants troubles moteurs ou une paralysie complète. L'atteinte de la partie inférieure du corps est la plus fréquente mais toutes les racines des nerfs rachidiens et les nerfs crâniens peuvent être touchés. Dans environ 30 % des cas, l'atteinte respiratoire entraîne la nécessité à un moment ou à un autre d'une ventilation assistée. Environ 80 % des malades récupèrent complètement leurs fonctions neurologiques en quelques mois. Le taux de mortalité est de 3 à 4 %. 15 % des malades présentent des séquelles motrices à long terme.

Le syndrome de Guillain-Barré a une incidence estimée à 1 cas pour

PRESCRIPTION SYSTÉMATIQUE DE FER AUX FEMMES ENCEINTES

ATTENTION AUX EFFETS NÉFASTES DE L'EXCÈS DE FER

Au Burkina Faso, le fer est systématiquement prescrit aux femmes enceintes, avec de l'acide folique, souvent au cours de la première consultation prénatale. Nul besoin de dosage de l'hémoglobine sanguine, même dans les structures qui en ont la possibilité. Pourtant, la prescription de fer ne devrait être réservée à certaines femmes car l'excès de fer est préjudiciable pour la femme et pour l'enfant à naître.

Le manque de fer et l'excès de fer ont des conséquences sur la santé. L'anémie par manque de fer (anémie ferriprive), est en général définie par une anémie hypochrome microcytaire associée à une ferritinémie inférieure à 12 microgrammes/l. Une anémie ferriprive au cours de la grossesse est associée à une augmentation de la fréquence des accouchements prématurés et des naissances de nouveau-nés de faible poids. Du fait de l'hémodilution, l'hémoglobine chute au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse. Le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) étatsunien et le Collège national des gynécologues et obstétriciens français définissent l'anémie gravidique par un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/100 ml au 1^{er} et au 3^{ème} trimestre, et inférieur à 10,5 g/100 ml au 2^{ème} trimestre. Le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) britannique définit l'anémie gravidique par un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/100 ml au 1^{er} trimestre et inférieur à 10,5 g/100 ml à 28-30 semaines de grossesse. Cependant, l'ampleur des conséquences du manque de fer durant la grossesse est difficile à cerner. Quand l'hémoglobine gravidique est inférieure à 9 g/100 ml, une augmentation de la mortalité infantile et maternelle, et une augmentation des maladies infectieuses ont été mises en évidence. Quand l'hémoglobine près du terme est comprise entre

9,5 g/100 ml et 11 g/100 ml, les résultats des études sur le risque de prématurité et de faible poids de naissance sont divergents. On sait d'autre part que l'accumulation de fer dans l'organisme expose à une hémochromatose, dont les conséquences sont notamment cardiaques et endocriniennes.

Dans quelle mesure l'apport de fer à des femmes enceintes non anémiées est-il préjudiciable pour les enfants à naître et pour les mères ? Deux essais comparatifs effectués chez des femmes enceintes non anémiées apportent des éléments de réponse.

HYPERTENSION MATERNELLE ET HYPOTROPHIE FŒTALE

Ces 2 essais ont été menés l'un en Iran, l'autre au Mexique.

50 mg de fer par jour chez des femmes non anémiées. Un essai randomisé, en double aveugle, a été mené dans 6 services de gynécologie-obstétrique iraniens. 750 femmes enceintes âgées de 17 ans à 35 ans, qui avaient toutes un taux d'hémoglobine supérieur à 13,2 g/100 ml au début du deuxième trimestre de grossesse, ont été réparties par tirage au sort en 2 groupes (a). 370 femmes ont pris 50 mg par jour de fer par voie orale dès le début du 2^{ème} trimestre de la grossesse et 357 femmes ont pris un placebo. Cette posologie est modeste puisque la posologie en fer

utilisée habituellement chez les adultes en prophylaxie d'une carence martiale est comprise entre 60 mg et 120 mg par jour. Les grossesses multiples étaient exclues, l'indice de masse corporelle était compris entre 19,8 et 26 kg/m². Les femmes étaient non fumeuses, sans antécédent d'asthme ni d'hypertension artérielle chronique, et sans menace d'accouchement prématuré. Toutes ont pris également 1 mg d'acide folique par jour, sur une période non précisée. Les femmes ont été suivies jusqu'à 6 semaines après l'accouchement. Leur parité n'est pas précisée. 21 femmes ont été perdues de vue et 2 patientes du groupe placebo considérées comme anémiées durant le troisième trimestre ont été exclues de l'essai, sans différence statistiquement significative entre les groupes.

Hypertension, hypotrophie dans un essai. À la fin de l'essai, le nombre de femmes ayant une hypertension artérielle était plus élevé dans le groupe traité par fer que dans le groupe placebo : 2,7 % versus 0,8 %, p = 0,05. Les seuils retenus pour définir l'hypertension artérielle ne sont pas précisés dans le compte rendu de l'essai. La proportion d'enfants hypotrophes a aussi été plus importante quand les mères prenaient du fer (15,7 % versus 10,3 %, p = 0,035). Aucune différence n'est apparue entre les deux groupes en ce qui concerne le taux de menace

d'accouchement prématuré, de mortalité périnatale, la durée de grossesse, la prise de poids, le nombre de césariennes, ou encore le score d'Apgar à 10 minutes (b).

Accouchement prématuré et faible poids de naissance dans un autre essai clinique. Une équipe mexicaine, lors d'un essai randomisé, a comparé l'hémoglobine et le devenir des grossesses de 120 femmes enceintes qui prenaient des doses de *fer* quotidiennes ou hebdomadaires. La posologie de *fer* de chaque femme était déterminée par tirage au sort. Ces femmes avaient une hémoglobine supérieure à 11,5 g/100 ml à 20 semaines de grossesse. À partir de ce terme, 56 patientes ont reçu 60 mg par jour de *fer* et 60 femmes, une dose hebdomadaire de 120 mg. Les comprimés de *fer* contenaient également de l'*acide folique* et de la *vitamine B12*.

À 28 semaines de grossesse, un taux d'hémoglobine maternel supérieur à 14,5 g/100 ml est apparu chez 6 femmes recevant une dose journalière et chez 1 femme recevant une dose hebdomadaire. Parmi ces 7 femmes qui avaient une hémoglobine élevée, 2 nouveau-nés étaient hypotrophes et 3 sont nés prématurément. Pour les 109 autres femmes, qui avaient une hémoglobine inférieure à 14,5 g/100 ml, seulement 5 enfants sont nés avec un petit poids et 6 prématurément. Chez les nouveau-nés de mères ayant une hémoglobine élevée, le risque relatif estimé de faible poids de naissance était de 6,23 (intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) : 1,46-26,57) et le risque relatif estimé de prématurité de 7,78 (IC 95 % : 2,45-24,74).

Un autre essai, d'interprétation délicate. Des résultats divergents ont été obtenus au terme d'un essai randomisé en double aveugle,

comparant le poids de naissance, la prématurité et l'hypotrophie des nouveau-nés de 429 mères selon que le comprimé quotidien d'un cocktail vitaminé qu'elles recevaient au cours de leur grossesse contenait ou non 30 mg de *fer*. Les patientes étaient incluses avant leur 20^{ème} semaine de grossesse et avaient une hémoglobine supérieure à 11 g/100 ml. 218 mères ont reçu le cocktail avec *fer* et 211 le cocktail sans *fer* jusqu'entre la 26^{ème} et la 29^{ème} semaine de grossesse. Les poids de naissance ont été plus élevés de 108 g en moyenne ($p = 0,03$) et les naissances prématurées plus rares parmi les mères supplémentées en *fer* : 8 % versus 14 % ($p = 0,05$). Ces résultats sont à interpréter avec précaution car il y a eu beaucoup de patientes perdues de vue.

ENFANTS HYPOTROPHES DANS UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE

173 031 femmes enceintes enregistrées dans un programme de santé publique étatsunien et ayant donné naissance à un enfant vivant ont été incluses dans une étude épidémiologique centrée sur les liens éventuels entre l'hémoglobine maternelle et la santé du nouveau-né. Par rapport aux mères ayant un taux d'hémoglobine normal durant le 1^{er} trimestre et 2^{ème} trimestre de grossesse, les mères qui avaient une hémoglobine supérieure à 14,9 g/100 ml à 12 semaines ou supérieure à 14,4 g/100 ml à 18 semaines de grossesse ont donné naissance respectivement 1,27 fois et 1,79 fois plus souvent à des enfants hypotrophes (différences statistiquement significatives). Il n'est pas apparu de différence quant à la prématurité. La prise de *fer* n'a pas été analysée.

EN PRATIQUE : UN EXCÈS DE FER EST NÉFASTE, PENDANT LA GROSSESSE AUSSI !

En 2009, les données tirées d'essais cliniques montrent qu'un excès d'apport de *fer* chez les femmes enceintes favorise d'une part l'hypotrophie et la prématurité, et d'autre part l'hypertension artérielle maternelle. Une hypothèse plausible est qu'une hémoglobinémie élevée durant la grossesse favoriserait la survenue d'infarctus placentaires, entraînant une réduction de la perfusion placentaire et un retentissement sur la croissance in utero des enfants à naître. En pratique, il est dangereux de prescrire à l'aveuglette du *fer* aux femmes enceintes (c). La prévention d'une carence martiale chez les femmes enceintes passe d'abord par une alimentation équilibrée. Quand une anémie ferriprive est dépistée, un apport de *fer* est à mettre en place et à suivre de près. Il importe de ne pas donner de *fer* aux femmes enceintes non anémiées, c'est-à-dire dont l'hémoglobine est supérieure à 11 g/100 ml au 1^{er} et au 3^{ème} trimestre et supérieure à 10,5 g/100 ml au 2^{ème} trimestre ■

©LDC

a- 10 % des femmes enceintes examinées avaient une hémoglobine > 13,2 g/100 ml au début du deuxième trimestre de grossesse entre 12 et 14 semaines. Dans une étude suédoise de plus de 1 400 femmes enceintes, les mesures d'hémoglobine ont montré une hémodilution progressive à partir de la 10^{ème} semaine de grossesse. Il n'est pas rare qu'au début du 2^{ème} trimestre de grossesse, c'est-à-dire vers 12 à 14 semaines de grossesse, l'hémoglobine soit encore supérieure à 13,2 g/100 ml.

b- Le score d'Apgar (alias indice d'Apgar) est un chiffre qui permet d'apprécier l'état de santé d'un nouveau-né. Il est calculé dans les minutes qui suivent la naissance, en faisant intervenir la fréquence cardiaque, la respiration, la coloration de la peau, le tonus musculaire et la réaction à l'excitation des téguments. Chacun de ces éléments est affecté d'un coefficient de 0 à 2. Un total de 10 indique un état excellent ; un chiffre inférieur à 7, un état anormal (2^{ème} référence).

c- En France, d'après la base de données Efemeris (Évaluation chez la femme enceinte

des médicaments et de leurs risques) 1 femme sur 2 ayant accouché entre 2004 et 2005 a reçu une prescription de fer durant la grossesse. Cette base comporte un total de 10 174 couples mère-issu de grossesse et est constituée par les données de la Caisse primaire d'assurance maladie de la Haute-Garonne, les données de la Protection maternelle et infantile et les données du centre de diagnostic anténatal du Centre hospitalo-universitaire de Toulouse. Cette base de données concerne toutes les femmes prises en charge par le régime général d'assurance maladie ayant accouché ou subi une interruption médicale de grossesse en Haute-Garonne entre le 1er juillet 2004 et le 30 juin 2005

Texte tiré de :

Prescrire Rédaction "Pas de fer pour les femmes enceintes non anémiées" *Rev Prescrire* 2009 ; 29 (307) : 350-352.

Référence pour le score d'Apgar : Le Garnier, Delamare "dictionnaire des termes de médecine" Maloine 25^e éd. 1998. 973 pages.

MÉDICAMENTS CONTREFAITS

QUE DE PROBLÈMES (FIN)

Nous bouclons le dossier des médicaments contrefaits. La priorité de la lutte contre les contrefaçons n'est pas de sécuriser le marché par des moyens sophistiqués qui rendraient encore les médicaments plus chers. Il faut surtout renforcer les circuits pharmaceutiques, améliorer l'accès des patients à des soins de qualité, et lutter résolument contre la malfaçon, plus répandue que la contrefaçon mais moins médiatisée.

PRIORITÉ À LA PROTECTION CONTRE LE RISQUE SANITAIRE

Les solutions proposées par le groupe de travail Impact de l'OMS s'organisent autour de 5 axes majeurs : renforcer les mesures législatives et réglementaires de protection contre les contrefaçons, en particulier grâce à un durcissement des sanctions (I) ; sécuriser le circuit de distribution des pays où les structures de contrôle sont faibles, en guidant et conseillant les autorités sanitaires nationales ; coordonner des actions d'investigations à l'échelle planétaire pour identifier les sources de médicaments contrefaits et arrêter les contrefacteurs ; développer des dispositifs techniques pour permettre une meilleure traçabilité des produits (m) ; renforcer la communication auprès du public sur les risques des produits contrefaits en général.

Éviter les dérives. La lutte nécessaire contre les contrefaçons à risque sanitaire doit se garder de certaines dérives. Ainsi certaines techniques de traçabilité des médicaments, telles que l'identification par radio-fréquence, sont controversées, y compris par l'OMS (qui préfère la généralisation des codes barre à deux dimensions). Leur coût sera logiquement répercuté sur les prix des médicaments et risque d'être prohibitif pour les fabricants de génériques. Certaines techniques

peuvent en outre être utilisées pour recueillir des informations sur les patients principalement dans les pays industrialisés (n). Comment garantir le secret médical et s'assurer que les données personnelles des patients ne seront pas utilisées à leur insu, par exemple pour contrôler s'ils prennent correctement leur traitement ? Et comment s'assurer que les données des ventes par les pharmacies d'officine ne seront pas revendues aux firmes par exemple pour les aider à affiner leurs stratégies marketing ? Par ailleurs, communiquer auprès du public sur les risques des produits contrefaits en général peut constituer un moyen de plus pour les firmes de communiquer directement auprès des patients lors de campagnes dites "d'information", avec le risque de voir certaines firmes discréditer les génériques concurrents de leurs médicaments.

Au total, ne pas se tromper de priorité. La contrefaçon de médicaments est une activité illégale et injustifiable qui peut avoir des conséquences sanitaires dramatiques notamment dans les pays à faibles revenus. Cependant, en 2009, les contrefaçons de médicaments sont un phénomène mal quantifié. Une approche rationnelle de ce problème ne sera possible que si des chiffres fiables sont obtenus grâce à des études de surveillance du marché indépendantes, et si une obligation de déclaration des cas de

contrefaçons par les fabricants aux autorités de santé est mise en place.

Le phénomène des contrefaçons fait l'objet d'une communication déséquilibrée, qui ne prend pas en compte les causes profondes de l'existence d'un marché pour les contrefaçons de médicaments que sont la désorganisation des circuits pharmaceutiques et la pauvreté des patients.

La priorité n'est pas de sécuriser le marché par des moyens sophistiqués pour les médicaments trop chers, contrefaits suite à la demande créée notamment par leur promotion auprès du public. Mieux vaudrait, surtout dans les pays à faibles revenus, renforcer les circuits pharmaceutiques, améliorer l'accès des patients à des soins de qualité, et lutter résolument contre la malfaçon, plus répandue que la contrefaçon, quoique moins médiatisée. Et si un traité international sur les médicaments devait être envisagé, plutôt que sur la contrefaçon, il serait plus utile sur une recherche qui réponde aux besoins réels de santé, et sur un accès aux médicaments essentiels garanti à tous ■

©LDC

h- Dans certains pays d'Europe tels que les Pays-Bas, le Royaume-Uni ou la Suisse, la vente en ligne de médicaments par des pharmacies, y compris de médicaments de prescription, est autorisée et encadrée (présentation préalable de l'ordonnance, contrôles, etc.).

i- En 2006, la fédération européenne des firmes pharmaceutiques (l'Efpi) se félicitait des initiatives européennes pour combattre les contrefaçons, mais recommandait que « les autorités continuent leur politique actuelle qui consiste à ne pas diffuser le nom des produits individuellement saisis », alors que la protection de la santé publique impliquerait, au contraire, d'alerter le plus tôt possible quant aux risques des produits contrefaits.

j- Malgré un nom qui pourrait laisser croire que la mission du CMPI serait de protéger la santé publique, on note que les dirigeants du CMPI sont en majorité des représentants de groupes de pression néolibéraux.

k- D'autres mesures de protectionnisme antigénériques sont utilisées : procès, brevets de nouvelles indications, etc.

l- La Directive européenne 2004/48/CE du 29 avril 2004 relative au respect des droits de propriété intellectuelle a été transposée en droit français le 29 octobre 2007 par la loi n° 2007-1544 de lutte contre la contrefaçon. Elle renforce l'arsenal répressif à disposition des pouvoirs publics. Le montant des amendes à l'encontre des contrefacteurs sur les produits susceptibles de porter atteinte à la santé humaine est désormais de 500 000 euros, et les peines de prison sont de 5 ans.

m- Le marquage grâce à un code barre à deux dimensions (datamatrix ou "2 D Bar coding") est en cours de mise en place en Europe et permettra d'assurer une traçabilité par lots, grâce au code CIP à 13 chiffres qu'il contiendra, associé au numéro de lot et à la date de péremption. Il pourra inclure un numéro de série par boîte. D'autres procédés d'authentification visibles (hologrammes, encres à réflexion variable, emballages scellés) ou invisibles (marqueurs chimiques, images cachées) sont déjà utilisés.

n- L'identification par radio-fréquence (radio frequency identification, RFID), qui permet une traçabilité par unité de vente en créant des certificats d'authenticité électroniques (appelés aussi e-pedigrees ou epedigrees), est une technologie coûteuse. Elle nécessite en outre la mise en place d'infrastructures et de technologies d'authentification à toutes les étapes du circuit de distribution (chez les fabricants, chez les importateurs le cas échéant, chez les grossistes répartiteurs, dans chaque officine). L'identification par radio-fréquence fonctionne à l'aide d'une puce électronique qui enregistre l'historique des mouvements des médicaments et qui permet une lecture à distance des informations qu'elle contient. Selon un fabricant, l'identification par radio-fréquence « rend possible la gestion et le partage des informations de manière sécurisée entre les entreprises pharmaceutiques et leurs partenaires commerciaux »

Ce texte est tiré in extenso de :

Prescrire Rédaction : "Contrefaçons de médicaments : vrais et faux problèmes" Rev Prescrire 2009 ; 29 (306) : 298-303.

➤➤➤ Suite de la page 59.

SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

1 million d'habitants, sans grande variation géographique.

Le diagnostic se fait la plupart du temps par ponction lombaire ou électromyogramme.

Les traitements symptomatiques (nursing notamment) ont une grande place dans la prise en charge des patients atteints de ce syndrome. Les immunoglobulines intraveineuses et les échanges plasmatiques (plasmaphèreses) quand ils peuvent être réalisés au cours des deux premières semaines de la maladie, sont efficaces pour réduire la durée d'évolution des formes sévères et diminuer l'incidence des séquelles motrices (a, b). La place des corticoïdes dans le traitement de cette affection est encore mal définie ■

©LDC

a- Les échanges plasmatiques ne peuvent être utilisés que dans des unités spécialisées et nécessitent un équipement onéreux et un personnel entraîné. Cette procédure longue et inconfortable pour le malade entraîne des risques importants : infections sévères, troubles dus à la perte des facteurs de coagulation.

b- D'après deux essais comparatifs, l'un réalisé en Amérique du nord, l'autre en France, aux résultats concordants, les échanges plasmatiques permettent de réduire d'environ un mois le délai de récupération d'une marche sans aide, de diminuer d'environ 15 % en valeur absolue le nombre de malades nécessitant une ventilation assistée, et, chez les malades ventilés, de réduire d'environ 2 semaines la durée de ventilation assistée

Prescrire Rédaction "Inefficacité des corticoïdes dans le Guillain-Barré" Rev Prescrire 1994 ; 14 (138) : 176-177.

Prescrire Rédaction "immunoglobulines humaines et syndrome de Guillain et Barré, une alternative aux échanges plasmatiques : Sandoglobuline® préparation injectable I.V. 1 g, 3 g, 6 g, 12 g" Rev Prescrire 2000 ; 20 (204) : 189-191

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 nombres (en gras) désignent le volume ou l'année de publication le cas échéant, et les nombres entre parenthèses désignent les numéros des revues. Ces documents qui contiennent de très bons articles peuvent être consultés gratuitement sur place au CEDIM.

Les revues

Actualités Pharmaceutiques **2009** ; (489, 490)

Annals of Internal Medicine 2009 ; **151** (5 à 8)

British Medical Journal (BMJ) international edition 2009 ; **339** (7716 à 7728)

Bulletin de l'ordre des pharmaciens (France) bimensuel **2009** ; (386)

Health Policy & Planning 2009 ; **24** (5)

Hepato-Gastro 2009 ; **16** (5)

Hepato-Gastro 2009 ; **16** (Numéro spécial)

Journal de Pharmacie Clinique / Intl Jnl of Clinical Pharmac. 2009 ; **28** (3)

Lancet 2009 ; **374** (9689 à 9701)

La Lettre du Pharmacologue 2009 ; **23** (2, 3)

Médecine Thérapeutique 2009 ; **15** (2, 3)

Médecine Tropicale 2009 ; **69** (4)

New England Journal of Medicine (NEJM) 2009 ; **361** (8, 11 à 20)

Presse Médicale 2009 ; **38** (9, + 1 numéro hors série)

Revue du Praticien : Monographie 2009 ; **59** (7)

Revue Médicale Suisse **2009** ; (212 à 223)

Revue Prescrire 2009 ; **29** (311)

Revue Prescrire : Guide des interactions médicamenteuses 2010, 2009 ; **29** (314, suppl.)

Thérapie 2009 ; **64** (2 à 4)

Les ouvrages

- OMS Mesurer les prix, la disponibilité, l'accessibilité financière et les composantes des prix médicaments. 2^{ème} édition, WOH/PSM/PAR/2008.3 : 318 pages

- OMS - Guide de formulation et de mise en œuvre d'un politique pharmaceutique nationale et d'un plan directeur pharmaceutique national. Annexe aux documents. OMS/DAP/93.9, 93.11, 93.13 Genève, Juin 1994, 59 pages.

- OMS - Hand Book for good clinical Research practice (GCP) + CD, 125 pages.

- WHO. Rabies and envenomings... report of a consultative meeting. Geneva, 10 January 2007.

- WHO - Drug information 2009; **23** (3), 270 pages.

- WHO Model Formulary 2008; 634 pages.

- ReMeD : Don de médicaments, des principes pour une action efficace

- Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multisource (génériques) Genève 2008 ; (13) 231 pages.

- Anita Hardon, Cathériene Hodgkin, Dajonne Fresle "How to investigate the use of medicines by consumers" WHO/EDM 2004.2, 89 pages.

CD ROM : Therapeutic Guidelines - eTG complete.

EN CE DÉBUT D'ANNÉE 2010, LE COMITÉ DE RÉDACTION ET L'ENSEMBLE DU PERSONNEL DU CEDIM VOUS SOUHAITE LA BONNE ET HEUREUSE ANNÉE 2010. QUELLE NOUS APPORTE MOINS DE MALADIES ET PLUS DE SOLUTIONS THÉRAPEUTIQUES EFFICACES AU MOINDRE RISQUE.