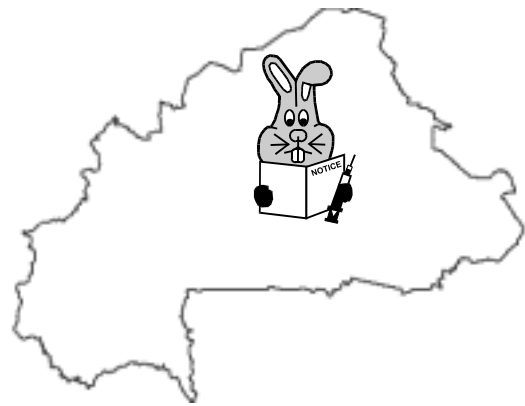


La Lettre du CEDIM

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

ISSN 0796-7802



SOMMAIRE

ÉDITORIAL

Développer le contrôle
Post-marketing des médicaments50

ACTUALITÉS

Alertes sanitaires : quelques données
de pharmacovigilance51

LE MÉDICAMENT

Mieux Prescrire le timolol53

PATHOLOGIE

Prise en charge initiale des accidents
vasculaires cérébraux (1^{ère} partie)57

SAVOIRS ET PRATIQUES

Dépistage du cancer du col
de l'utérus (2^{ème} partie)60

Syndrome de Lyell :
ne pas banaliser certains médicaments62

LA PAGE DU CEDIM

Nouvelles acquisitions documentaires64



Tout comme ce flacon d'amoxicilline, beaucoup de médicaments au conditionnement non-conforme circulent dans les marchés africains. Il appartient aux autorités de réglementation pharmaceutique d'améliorer le contrôle de l'importation des médicaments.

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) ; Dr Semdé
Rasmané (Pharmacien Galéniste, UFR/
SDS) ; Dr Kiéma B. Béranger
(Pharmacien, DPV), Dr 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).

Relecteurs hors CR pour ce numéro :

Gilles Bardelay (médecin, LRP); Jean-
Pierre Noiry (médecin, LRP); Florence
Vandeveld (pharmacien, LRP); Marie
Ouédraogo (sage-femme, SG); Natacha
Toé (pharmacien, DGPML); Fidèle
Traoré (Pharmacien, Pharma-Plus)
Nonfounikoun Média (ophtalmologiste,
CHUYO)

Appui technique et financier :

- Organisation mondiale de la santé
- La revue Prescrire, Paris (LRP)

Équipe du CEDIM :

Dr Clotaire Nanga
Mme Thérèse Diallo
M. Mamadou Koné
Mlle Kadiatou Zerbo
Mlle Claudine Toungou

Adresse :

La Lettre du CEDIM
411, Avenue Kumda Yoonré
03 BP 7009 Ouagadougou 03
Burkina Faso

Tél. : (+226) 50 32 46 59

Fax : (+226) 50 30 34 32

Mail : cedim@cenatrin.bf

Impression

PANAP – BURKINA
Ouagadougou - Burkina Faso



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

AMÉLIORER LE CONTRÔLE POST- MARKETING DES MÉDICAMENTS

La commercialisation d'un médicament dans un pays est soumise à une autorisation préalable de mise sur le marché (AMM). Cette autorisation est délivrée par l'autorité de réglementation pharmaceutique sur la base d'un dossier comprenant des modèles-ventes des médicaments pour lesquels la firme pharmaceutique demande une AMM.

De nombreux médicaments présents sur le marché du Burkina Faso ne sont pas conformes aux conditionnements classiques qui offrent des garanties de sécurité. Par exemple, il a été retrouvé des flacons d'amoxicilline sans trait de délimitation, des flacons dont le volume est inférieur ou égal au volume de dilution préconisée. Ces médicaments sont surtout des médicaments génériques. Sans vouloir ressusciter le débat sur la qualité des médicaments génériques, on note que des grossistes-répartiteurs de générique importent pour la même substance, des médicaments de plusieurs fabricants. Or, on sait que de nombreuses petites entreprises asiatiques du médicament qui approvisionnent les marchés africains ne sont pas homologués par l'OMS.

La responsabilité des grossistes-répartiteurs dans la mise sur le marché de médicaments non-conformes n'est pas à exclure. D'abord, aucun médicament ne peut, en principe, être importé s'il n'a pas d'AMM, et c'est au grossiste-répartiteur de vérifier la conformité des AMM et des médicaments. Ensuite, il n'est pas cohérent d'importer des médicaments dont les fabricants ne sont pas connus ou ne sont pas agréés par l'OMS. Même si les AMM des génériques sont reconduite de façon tacite, il importe de s'assurer de leur qualité à l'importation.

D'un autre côté, de nombreux médicaments entrent au Burkina Faso via les pays environnant sans passer par le circuit des grossistes. Et parfois se retrouvent dans les officines. Les

médicaments de mauvais conditionnements ou de qualité douteuse ne doivent pas être vendus dans les officines. Le circuit officiel privé du médicament est resté jusque-là le garant de la qualité des médicaments, le dernier rempart auquel, les patients, les professionnels de santé placent toute leur confiance. Il ne faut surtout pas perdre cette confiance, au risque de renvoyer une grande partie de la population vers les médicaments de la rue. La lutte contre le marché illicite du médicament commence aussi par là. Déjà, l'absence chronique des pharmaciens au comptoir, afin d'assurer une bonne dispensation des médicaments est préjudiciable. Si en plus, les médicaments vendus dans les officines sont de qualité douteuse, c'est toute la profession pharmaceutique qui accuse un coup.

Des contrôles approfondis après commercialisation sont à entreprendre et des échantillons de médicaments à prélever sur différents sites aussi bien du circuit public que privé. Ces prélèvements vont permettre d'identifier les modèles-ventes non-conformes. Les inscriptions sur les différentes boîtes prélevées (nom de la spécialité, dénomination commune internationale, nom du fabricant, nom du pays d'origine, etc.) sont à confronter à celles de l'AMM. Au besoin, le représentant de la firme peut être convoqué par l'autorité de réglementation pour certification. L'autorité de réglementation pharmaceutique doit coopérer avec le laboratoire national de santé publique pour le contrôle après commercialisation. Ce contrôle doit prendre en compte les circuits d'importation du médicament ■

La Rédaction

ALERTES SANITAIRES

Quelques éléments de pharmacovigilance

AINS EN DÉBUT DE GROSSESSE ET RISQUE DE FAUSSE COUCHE

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont utilisés comme antalgiques pour des douleurs fréquentes chez les femmes en âge de procréer : céphalées, algies pelviennes, douleurs rhumatologiques ou traumatologiques, etc.

Les dangers des AINS administrés au cours de la deuxième moitié de la grossesse sont bien connus (...). Ce qui n'était pas le cas du risque des AINS au cours du premier trimestre de la grossesse.

Une étude de cohorte menée aux États-Unis d'Amérique et une vaste étude cas-témoins (étude danoise) sont en faveur d'un risque accru de fausse couche après la prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien au cours du premier trimestre de la grossesse. D'autres études, sont en faveur d'un effet malformatif (notamment cardiaque) des AINS pris en début de grossesse.

En pratique, mieux vaut éviter les AINS durant toute la grossesse. Les données sont encore parcellaires mais les deux études portant sur le risque de fausse-couche spontanée du premier trimestre de la grossesse vont dans le sens d'une augmentation de ce risque en cas de prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le risque malformatif est difficile à évaluer, sans compter d'éventuelles particularités des AINS.

Quoi qu'il en soit, la prudence est d'éviter les AINS dès le début de la grossesse, même si cela n'est pas mentionné dans les résumés des caractéristiques des produits version dictionnaire Vidal 2007. Une raison

de plus d'aborder la question avec les femmes en âge de procréer, et une occasion également de rappeler aux patientes les risques graves pour l'enfant à naître auxquels exposent aussi tous les AINS au cours de la deuxième moitié de la grossesse ; alors qu'une alternative sans danger pour l'enfant à naître est le *paracétamol* ■

LDC

Extrait de la documentation CEDIM

"AINS en début de grossesse et risque de fausse couche" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (281) : 192-193.

LDC

MÉTOCLOPRAMIDE ET RISQUE D'EFFETS EXTRAPYRAMIDAUX EN PÉDIATRIE

Dans les pays qui disposent d'un système de pharmacovigilance performant, de nombreuses notifications de troubles extrapyramidaux liés au *métoclopramide*, un neuroleptique utilisé contre les nausées-vomissements sont régulièrement signalés, sans compter des notifications de dyskinésies, dystonies, trismus, etc. Ces troubles dose-dépendants favorisés par une forme pharmaceutique non adaptée à l'enfant ou par un intervalle trop rapproché entre les prises, sont rapportés surtout chez les enfants et les patients jeunes. Mieux vaut se passer du *métoclopramide* en cas de troubles bénins et passagers, et restreindre son utilisation chez les enfants, aux cas de nausées et vomissements graves de cause inconnue et après échec d'autres traitements. Il est à rappeler que :

la seule forme pharmaceutique autorisée chez l'enfant est la

solution buvable dosée à 2,6 mg/ml enfant et nourrisson. Les comprimés, suppositoires, solution buvable adulte, solution injectable sont à éviter ;

chaque prise ne doit pas dépasser 0,1 mg/kg (soit 1 goutte/kg), la posologie maximale journalière doit rester inférieure à 0,4 mg/kg (4 gouttes/kg/j) et l'intervalle entre les doses doit dépasser 6 heures même en cas de rejet partiel ou total de la précédente dose ■

Extrait de la documentation CEDIM

"Métoclopramide et enfants : troubles extrapyramidaux" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (284) : 429.

Communiqué de presse 17/07/07.
www.agmed.fr

BRÈVE SUSPENSION DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DU VIRACEPT®, MAIS MIEUX VAUT ORGANISER LE SUIVI DES PERSONNES AYANT ÉTÉ TRAITÉES

Le Viracept® (*nelfinavir*) appartient à la famille des antirétroviraux appelés inhibiteurs de protéase. Il est utilisé dans le traitement de l'infection à VIH.

En juin 2007, la découverte d'une contamination accidentelle de plusieurs lots de Viracept® par une impureté (éthyle mésylate) potentiellement génotoxique, cancérigène et tératogène (a), a conduit la firme productrice et des autorités sanitaires internationales (l'EMA (l'agence européenne du médicament), l'Afssaps (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), et l'Organisation

mondiale de la santé) à suspendre au niveau international l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ce médicament.

Après la suspension, la mesure immédiate était que les adultes ou les enfants qui prenaient le Viracept® n'ont pas à interrompre leur traitement antirétroviral, mais ils étaient invités à prendre contact dès que possible avec la personne qui leur dispense ce traitement, afin que ce médicament soit remplacé par un autre antirétroviral approprié.

Au Burkina Faso, un travail coordonné entre le comité ministériel de lutte contre le sida (CMLS/Santé), la centrale d'achat des médicaments essentiels et génériques (CAMEG) et la direction de la pharmacie et du médicament ont abouti au retrait de tous les lots de Viracept® en circulation.

Le 20 septembre 2007, le Viracept® a été réintroduit sur le marché international. Les inspections effectuées par des autorités réglementaires ayant conclu à l'élimination des impuretés de la chaîne de production.

C'est maintenant que les professionnels de santé de terrain doivent commencer un travail accru de vigilance : des lots de Viracept® contenant une substance connue pour être génotoxique, cancérigène et tératogène ont peut-être été administrés à des patients. Ce qui constitue un risque pour eux et pour leur descendance. Il est nécessaire d'identifier tous les patients qui ont été exposés au Viracept® depuis sa mise sur le marché jusqu'à la suspension de sa commercialisation. Il faut ensuite organiser un suivi prospectif de ces patients, ainsi que des enfants exposés *in utero*. Le but étant de permettre, un suivi adapté à chaque patient en fonction des données sur le médicament (posologie, date de traitement ; forme pharmaceutique, numéro de lot). Il est prudent de prendre en compte tous les patients ayant été mis sous Viracept® s'il y a

des difficultés de traçabilité des médicaments (identification exacte des lots et des patients) ■

LDC

a- Une substance génotoxique est une substance qui altère l'ADN, constituant des gènes, support des caractères héréditaires des humains. Une substance tératogène est celle susceptible de provoquer des malformations ou des monstruosités dans la descendance.

Sources

- Communiqué de presse 6 et 22/06/07 <http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/filcoprs/070606.htm>

- Déclaration de l'OMS concernant le rappel du produit VIRACEPT® du laboratoire Roche. - Le 14 juin 2007. Organisation mondiale de la santé.

- <http://www.emea.europa.eu/> visité le 22/09/07

- The global fund. Lettre circulaire du 15 juin 2007, 2 pages.

RÉHYDRATATION ORALE : DES SACHETS DE FORMULES DIFFÉRENTES SUR LE MARCHÉ DU BURKINA FASO

Les maladies diarrhéiques sont une cause majeure de mortalité et de morbidité chez les enfants dans nos pays en développement. Chez les enfants de moins de 5 ans, les sels de réhydratation orale (SRO) occupent actuellement une place majeure dans la prise en charge de la diarrhée de l'enfant (1).

Adoptés par l'OMS depuis 1978, les SRO ont connu une modification de la formule en 1985, avec le remplacement du bicarbonate par le citrate pour des raisons de stabilité. Puis il avait été constaté que l'administration des solutions de SRO ne réduisant pas le volume des selles et la durée de la diarrhée, la prescription des SRO avait souvent été mal acceptée par les mères et les agents de santé. Ce qui a conduit l'Organisation mondiale de la santé et l'UNICEF à proposer en 2002, une nouvelle formule de "SRO à osmolarité réduite", qui prévient et traite la déshydratation par la diarrhée, et réduit les pertes de selles, ou offre des avantages cliniques supplémentaires ou les

deux. Cette nouvelle composition permet d'éviter les effets négatifs de l'hypertonie de la solution sur l'absorption des liquides (1,2).

Au Burkina Faso en 2007, on trouve encore sur le marché, des sachets de SRO (Orasel®) avec l'ancienne formule (osmolarité totale = 311 mmol/l) et des sachets d'autres marques avec la nouvelle formule (osmolarité totale = 245 mmol/l).

Nous n'avons pas pu obtenir d'amples informations auprès des promoteurs d'Orasel®. Leurs numéros de téléphone ne répondent pas. Les praticiens sont invités à plus de vigilance, afin de prescrire ou de conseiller les SRO d'osmolarité recommandée aux mères des enfants. Une supplémentation en sulfate de zinc est également recommandée ■

LDC

Extrait de la documentation CEDIM

1- "Bien utiliser les sels de réhydratation orale" LDC 2007 ; 12 (33) : 37-39.

2- "La petite histoire des SRO" LDC 2005 ; 8 (24) : 9.

MIEUX PRESCRIRE LE TIMOLOL DANS L'HYPERTENSION INTRAOCULAIRE ET DANS LE GLAUCOME CHRONIQUE À ANGLE OUVERT

Dans ce texte, la voie oculaire est la seule voie d'administration du timolol prise en compte, sous formes de collyre en flacon multidose ou unidose, solution visqueuse, gel ophtalmique. Il n'est pas pris en compte le timolol associé à d'autres substances par voie oculaire.

Le *timolol* est un médicament essentiel de prescription courante en ophtalmologie. Pour mieux comprendre l'intérêt du *timolol*, il paraît utile de faire des rappels sur les circonstances dans lesquelles est indiqué ce médicament.

Le *timolol* est un bêtabloquant, utilisé dans le glaucome. Qu'est-ce qu'un glaucome? Qu'est-ce qu'une hypertension intraoculaire? Quel lien y a-t-il entre eux ?

PROBLÉMATIQUE DE L'HYPERTENSION INTRAOCULAIRE ET DU GLAUCOME CHRONIQUE À ANGLE OUVERT

Une hypertension intraoculaire est définie, par une pression intraoculaire supérieure à 21 mm Hg. La pression intraoculaire varie tout au long du nyctémère (a). On ne connaît pas de niveau de pression mettant parfaitement à l'abri de tout dommage du nerf optique (1à4).

Un glaucome chronique à angle ouvert est une neuropathie optique caractérisée par une destruction progressive du nerf optique avec altération du champ visuel, s'aggravant vers la cécité (1,3).

L'augmentation de la pression oculaire est un facteur d'atrophie progressive du nerf optique. Mais une hypertension oculaire n'est pas toujours synonyme de glaucome. Beaucoup d'hypertensions n'engendrent pas de perte visuelle. Hormis la notion d'antécédents familiaux ou de facteurs de risque

vasculaire, notamment le diabète, on ne peut pas prévoir quelle hypertonie sera nocive et laquelle ne le sera pas (3,5).

À côté du glaucome chronique à angle ouvert, on distingue le glaucome dit "aigu", ou "glaucome par fermeture de l'angle", plutôt rare au Burkina Faso. Il n'a pas de rapport avec les glaucomes chroniques. Le glaucome par fermeture de l'angle est caractérisé par une prédisposition anatomique (angle iridocornéen étroit). Il se manifeste lorsque l'évacuation de l'humeur aqueuse est bloquée brutalement, à la suite d'une mydriase. Dans ce cas, la pression intraoculaire, qui était jusque-là normale, augmente brutalement lors de la survenue de la crise (2,5,6).

Le glaucome aigu et glaucome chronique peuvent exister en une forme mixte, en particulier lorsque des crises de fermeture de l'angle, réversibles, se compliquent d'une diminution de la perméabilité trabéculaire (7).

Le glaucome cortisonique est consécutif à l'utilisation de collyre corticoïde parfois sur de courtes périodes (8 jours) (7).

Un larmoiement, une photophobie durable, un ou deux "trop beaux yeux" chez un nourrisson sont des

éléments à faire évoquer un glaucome congénital. Dans ce type de glaucome, l'angle est ouvert, et même très large et la chambre antérieure est anormalement profonde. Cette forme est rare mais est à traiter rapidement. La transmission de ce glaucome se fait sur un mode récessif (7).

Le glaucome à angle ouvert est pratiquement asymptomatique. Ce n'est qu'à une phase très avancée que le patient remarque que son champ visuel s'est restreint. La pression demeure au dessus de 22 mm Hg et augmente au fil des années. Il s'installe progressivement des pertes de sensibilité du champ visuel dont on retrouve le support anatomique au niveau de la papille optique qui s'excave peu à peu. Au stade terminal il n'y a plus de perception visuelle et les nerfs optiques sont atrophiés. Les angles irido-cornéens restent ouverts durant toute l'évolution (5).

Le glaucome chronique à angle ouvert touche environ 2 % à 4 % de la population générale à l'âge moyen. Une pression intraoculaire supérieure à 18 mm Hg est sensée donner l'alerte et conduire à évaluer le champ visuel (8).

L'hypertonie oculaire n'est pas constante au cours du glaucome, mais elle constitue le seul facteur

favorisant aujourd'hui accessible à un traitement (9).

L'objectif du traitement d'une hypertension intraoculaire et du glaucome chronique à angle ouvert est de prévenir ou de ralentir l'atteinte du champ visuel sans nuire à la qualité de vie par des contraintes et des effets indésirables des traitements. Le traitement est généralement médicamenteux, par voie locale, avec utilisation de collyres (1,3).

En pratique, les traitements, qu'ils soient médicamenteux ou chirurgicaux visent l'obtention d'un certain pourcentage de réduction de la pression intraoculaire (généralement de l'ordre de 30 %), ou d'atteindre une pression oculaire inférieure à un seuil (généralement 17 mm Hg ou 18 mm Hg) (3,9,10).

PLACE DU TIMOLOL DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION OCULAIRE ET DU GLAUCOME CHRONIQUE À ANGLE OUVERT

La réduction de la pression intraoculaire est le seul traitement médical connu du glaucome chronique à angle ouvert. Les traitements non médicamenteux disponibles pour l'hypertension intraoculaire et le glaucome chronique à angle ouvert sont la trabéculoplastie et la trabéculéctomie (b) (2,3).

L'effet d'un traitement précoce de l'hypertension intraoculaire par certains collyres (éventuellement associés à une trabéculoplastie en cas de glaucome débutant) permet de ralentir l'évolution vers le glaucome avéré et retarde l'évolution du déficit du champ visuel. Mais ces traitements précoces comportent des effets indésirables précoces : abrasions et infections de la cornée dues aux instruments utilisés pour le dépistage, irritation et prurit oculaires dus aux collyres,

augmentation du risque de cataracte après traitement, en particulier chirurgical, etc. (4).

Tous les collyres commercialisés au Burkina Faso pour l'hypertension intraoculaire réduisent la pression intraoculaire aux posologies préconisées, mais leur efficacité en termes de prévention ou de ralentissement de l'altération du champ visuel n'est pas connue et ils diffèrent en termes d'effets indésirables (1,2).

Le *timolol* est un bêtabloquant. Les autres médicaments de cette classe pharmacologique disponibles au Burkina Faso sont : *metipranol*, *levobunolol*, *cartéolol*, *betaxolol*, *befunolol* (2,11).

Les collyres à base de bêtabloquant en monothérapie constituent le traitement médicamenteux de première ligne du glaucome chronique à angle ouvert. Le *timolol* est préférable, sous réserve du respect des contre-indications des bêtabloquants dues au risque d'effets indésirables systémiques (1,11).

Tous les collyres bêtabloquants ont une balance bénéfices/risques voisine. Le *timolol* est considéré comme la référence. Le *timolol* est le plus étudié. Comparé au *latanoprost*, une méta-analyse de 11 essais confirme que le *latanoprost* provoque d'avantage de pigmentation de l'iris et d'hyperhémies (2,3).

Lorsque le *timolol* a une efficacité jugée insuffisante après quelques semaines de traitement bien conduit, ou s'il a trop d'effets indésirables, le *latanoprost* ou le *travoprost*, des analogues de la prostaglandine F2 alpha, administrés 1 fois par jour, sont des collyres de deuxième intention. Ils sont apparus un peu plus efficaces que le *timolol* pour diminuer la pression intraoculaire (10).

En cas de réduction de la pression intraoculaire jugée insatisfaisante avec une monothérapie, une association de deux principes actifs appartenant à deux classes pharmacologiques différentes en particulier l'association *timolol + latanoprost* est une possibilité, et on adjoint au besoin l'*acétazolamide* par voie orale. Un traitement par laser (trabéculoplastie) ou chirurgical (trabéculéctomie) est un recours en cas de résistance au traitement médical (1,10).

UTILISATION PRATIQUE DU TIMOLOL

Posologie et modalités d'administration du timolol

Le *timolol* en collyre à 0,25 % ou à 0,50 % est à utiliser en instillation à raison de 2 fois par jour. Une instillation quotidienne suffit en cas de pression intraoculaire contrôlée. Le gel ophtalmique est à utiliser 1 fois/jour (11,12).

Les risques du timolol

L'administration d'un médicament sous forme collyre est suivie d'une absorption et expose à des effets indésirables à distance. Les bêtabloquants exposent aux mêmes effets indésirables et interactions médicamenteuses en collyre que par la voie orale (1).

Effets indésirables

Les effets locaux de tous les collyres bêtabloquants sont : sensation de brûlure et de picotement, diminution de la sécrétion lacrymale et hypoesthésie cornéenne (c) (13).

Les effets indésirables systémiques des bêtabloquants sont principalement des troubles neuropsychiques tels que somnolence, fatigue, troubles du sommeil. Ils provoquent aussi des syndromes de Raynaud, une hypotension orthostatique, une

bradycardie un bronchospasme et des syncopes (13,14).

La présence de chlorure de benzalkonium utilisé comme conservateur est susceptible de provoquer des modifications du film lacrymal et des altérations cornéennes, en particulier en cas de port de lentilles souples (15).

Les collyres à base de bêtabloquants ont été incriminés dans la survenue de cauchemars. En cas de cauchemars récidivants, la responsabilité du *timolol* est à envisager (16).

Les bêtabloquants sont bradycardisants. Ils entraînent des troubles de la conduction et exposent à un risque d'insuffisance cardiaque. Ces effets indésirables sont majorés en cas d'association avec d'autres médicaments qui additionnent leurs effets indésirables cardiaques (17).

Interactions médicamenteuses avec le timolol

Du fait de la diffusion dans l'organisme après l'administration oculaire de collyres bêtabloquants, les possibilités d'interaction sont à envisager aussi pour cette voie d'administration. Les bêtabloquants exposent aux mêmes interactions médicamenteuses en collyre que par la voie orale (17).

Les médicaments à risque d'interaction avec le *timolol* sont essentiellement l'*amiodarone*, les inhibiteurs calciques sauf *nifédipine*, les antiarythmiques de la classe Ia (13).

Parmi les divers risques d'interactions médicamenteuses avec les bêtabloquants, il faut plus particulièrement retenir le risque de spasme artériel et d'ischémie des extrémités en cas d'association avec les dérivés de l'ergot de seigle utilisés pour le traitement des crises de migraine (14).

Contre-indications

Les contre-indications des bêtabloquants sous forme collyre sont celles des bêtabloquants par voie orale, notamment les pneumopathies obstructives chroniques graves, le bronchospasme, l'asthme, l'insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, le bloc auriculo-ventriculaire de 2^{ème} et 3^{ème} degré, une bradycardie importante, une hypersensibilité à l'un des composants, le phénomène de Raynaud (2,11,18).

Situations particulières

Les réactions anaphylactiques causées par d'autres médicaments peuvent être particulièrement sévères chez les patients recevant des bêtabloquants. De plus, ces patients répondent mal au traitement habituel du choc anaphylactique par l'adrénaline. Il paraît de ce fait raisonnable de contre-indiquer ou de suspendre les bêtabloquants chez tous les patients qui présentent un risque de choc anaphylactique (antécédent de choc, allergie au venin d'hyménoptère, patients en cours de désensibilisation) (19).

Grossesse et allaitement

Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait. L'allaitement maternel est déconseillé pendant la durée du traitement. Au vu des études réalisées, on considère que les bêtabloquants peuvent être utilisés pendant la grossesse sans risque sérieux, à condition d'exercer une surveillance clinique attentive. Cependant, chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêtabloquante persiste plusieurs jours (risque de défaillance cardiaque, de bradycardie, d'hypotension artérielle, d'hypothermie, d'hypoglycémie), et une surveillance cardiovasculaire est recommandée durant le premier trimestre après la naissance. Toutefois, pour l'Académie américaine de pédiatrie, aucun effet indésirable important n'a été rapporté chez l'enfant allaité dont la mère est sous *timolol*. Elle

considère de ce fait que le *timolol* est compatible avec l'allaitement (12,19).

Praticité, précautions pour la prescription et la dispensation

Il est important de rappeler aux utilisateurs de collyres que pour prévenir la contamination, il faut éviter de mettre en contact l'extrémité du flacon et l'œil, les parties avoisinantes (cils, les paupières, la conjonctive) ou les sécrétions conjonctivales (20).

La durée d'utilisation d'un collyre entamé est de 4 semaines. Toutefois, en cas de plaie traumatique ou chirurgicale du globe oculaire, il est impératif d'utiliser une préparation stérile, c'est-à-dire neuve (20,21).

Mieux vaut informer les patients que les solutions ophtalmiques incorrectement manipulées sont susceptibles être contaminées par des bactéries communes, connues pour entraîner des infections oculaires. L'usage de solutions contaminées est susceptible de provoquer des lésions importantes graves. Les collyres bêtabloquants sont disponibles sous forme de solutions simples ou visqueuses (15).

La présence d'un conservateur dans les collyres multidoses vise à garantir leur stérilité ; mais elle expose à un risque d'effets indésirables : allergie, altération conjonctivale ou cornéenne. Les unidoses sans conservateur de collyre n'exposent pas à cet effet ; mais elles sont à jeter après la première utilisation, en raison d'un risque de contamination par aspiration d'air dans l'unidose. (22).

L'emploi du gel de *timolol* (à déposer dans l'œil comme un collyre) ne paraît pas meilleur que celui d'un collyre simple (15) ■

LDC

a- Le nycthémère représente l'ensemble des 24 heures du jour.

b- La trabéculoplastie consiste à créer des lésions, à l'aide d'un laser à argon, de petites régions du trabéculum pour provoquer des cicatrices qui ouvriront celui-ci. Collyres et trabéculoplastie ont un effet voisin sur la réduction de pression intraoculaire. L'effet après trabéculoplastie est souvent transitoire, de l'ordre de quelques années. La principale complication de la trabéculoplastie est une hypertension oculaire aiguë post laser. La trabéculéctomie consiste en une ablation d'une partie du trabéculum dans le but de mettre directement en contact l'humeur aqueuse avec le canal de Schlemm qui assure son évacuation en dehors du globe oculaire. Le principal risque est une cicatrisation sous-conjonctivale excessive, entraînant une remontée de la pression oculaire (2).

c- hypoesthésie : diminution de divers modes de la sensibilité.

Extrait de la documentation CEDIM

1- "15-1 : patients ayant un glaucome à angle ouvert" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (290) : 135-135.

2- "Traitement de l'hypertension intraoculaire et glaucome chronique à angle ouvert : d'abord un collyre" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (222) : 732-733.

3- "Traitement du glaucome à angle ouvert" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (240) : 450-454.

4- "Dépistage des glaucomes à angle ouvert ?" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (269) : 133.

5- "Le glaucome chronique, alias glaucome à angle ouvert" *Rev Prescrire* 1986 ; **6** (54) : 23-27.

6- "Idées-forces sur les glaucomes" *Rev Prescrire* 1989 ; **9** (90) : 444 - 446.

7- "Les glaucomes : formes mixtes, glaucome congénital et autres glaucomes" *Rev Prescrire* 1986 ; **6** (55) : 30-32.

8- "Les complications de la myopie forte" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (232) : 646-647.

9- "Bimatoprost - Lumigan°. Me too : pour le glaucome, moins bien que le latanoprost" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (246) : 10.

10- "Timolol + brimonidine - Combigan°. Pas de progrès" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (281) : 171.

11- "Timolol + latanoprost - Xalacom°. Une association de dernière ligne" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (240) : 407-409.

12- "Timolol" in: "Martindale. The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London.

Site <http://www.medicinescomplete.com> consulté le 24/10/2007. 6 pages.

13- "Lévocabunolol : Bétagan° collyre" *Rev Prescrire* 1995 ; **15** (152) : 414-415.

14- "Prévention médicamenteuse des crises de migraine : à décider au cas par cas" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (271) : 276-281.

15- "Timolol en gel ophtalmique - Nyogel° LP. Pas d'avantage tangible" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (236) : 95.

16- "Cauchemars liés aux médicaments" *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (205) : 278.

17- "2-1-5 : patients sous bêtabloquant" *Rev Prescrire* 2007 ; **26** (278) : 36-38.

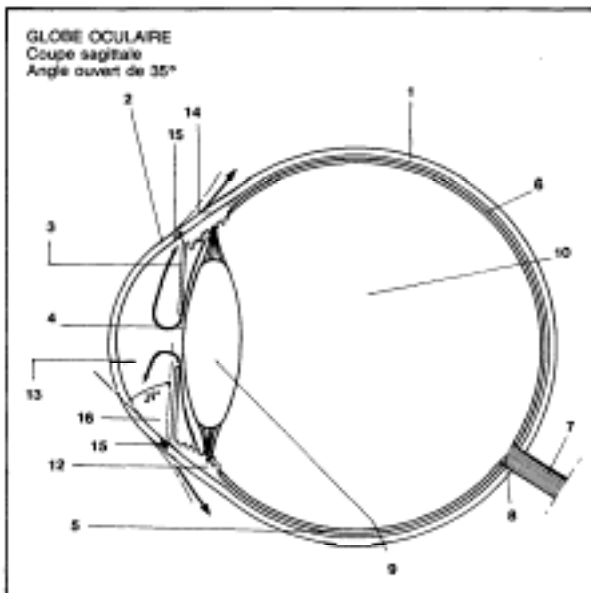
18- "Attention aux effets systémiques des collyres bêtabloquants" *Rev Prescrire* 1995 ; **15** (152) : 415.

19- "Choisir un bêtabloquant en pathologie cardiovasculaire" *Rev Prescrire* 1995 ; **15** (153) : 524-529.

20- "Durée d'utilisation des collyres entamés" *Rev Prescrire* 1994 ; **14** (138) : 150.

21- "Conservation des collyres" *Rev Prescrire* 1995 ; **15** (156) : 797.

22- "Effets indésirables potentiels des conservateurs en ophtalmologie" *Rev Prescrire* 1996 ; **16** (158) : 22.

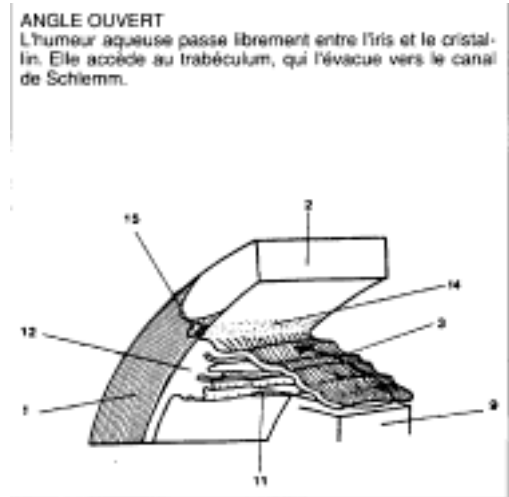


- 1 - Sclérotique
- 2 - Cornée
- 3 - Iris
- 4 - Pupille

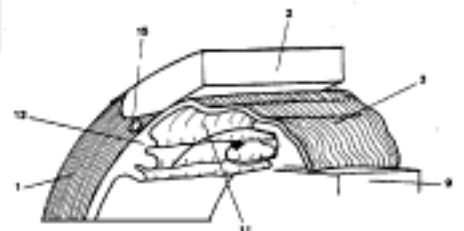
- 5 - Choroiide
- 6 - Rétine
- 7 - Nerf optique
- 8 - Papille optique

- 9 - Cristallin
- 10 - Vitré
- 11 - Humeur aqueuse
- 12 - Corps ciliaire

- 13 - Chambre antérieure
- 14 - Trabeculum
- 15 - Canal de Schlemm
- 16 - Angle indo-cornéen



ANGLE FERMÉ L'humeur aqueuse est bloquée par le contact entre l'iris et le cristallin. Elle s'accumule derrière l'iris, qu'elle fait bomber vers l'avant. L'iris s'appuie contre le trabéculum. L'humeur aqueuse ne peut plus être évacuée.



PRISE EN CHARGE INITIALE DES ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX À LA PHASE AIGUË (1)

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont fréquemment rencontrés dans nos hôpitaux, sans doute liés à l'augmentation de facteurs de risque de plus en plus croissants. La prise en charge de ces AVC a évolué avec l'avènement de nouvelles techniques d'imagerie, l'utilisation de thrombolytique, et une meilleure évaluation de certains traitements de prévention cardiovasculaire. Nous reprenons une synthèse méthodique de la revue Prescrire qui présente les examens complémentaires les plus performants pour guider les décisions, les traitements ayant la balance bénéfices-risques la plus favorable, à la phase aiguë et en prévention des récurrences d'AVC.

GÉNÉRALITÉS, ÉVOLUTION NATURELLE

On distingue 4 types d'accidents vasculaires cérébraux : les accidents ischémiques avec infarctus cérébral (80 % à 85 % des cas) ; les hémorragies intracérébrales (5 % à 15 % des cas) ; les hémorragies méningées (environ 5 % des cas) ; les thromboses veineuses cérébrales, beaucoup plus rares. Parmi les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, on isole les accidents ischémiques transitoires, sans signe d'infarctus cérébral aigu sur les examens neuroradiologiques et dont les symptômes disparaissent habituellement en moins d'une heure (1).

Les données sur l'épidémiologie des AVC en Afrique sub-saharienne repose surtout sur des données hospitalières. Les AVC ont représenté 15,1 % des admissions pour cause cardiovasculaire dans une étude menée à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso) entre 1993 et 1995. Les AVC sont la 2^{ème} cause d'admission aux urgences médicales du centre hospitalier Yalgado Ouédraogo de Ouagadougou en 2003 (2,3).

Les principaux facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique sont : l'âge (environ trois quarts des AVC surviennent après 65 ans) ;

l'hypertension artérielle ; le tabagisme ; le diabète ; l'obésité. L'incidence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques est environ 1,8 fois plus élevée chez les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 27 kg/m² (voir encadré ci-dessous) que chez celles ayant une IMC inférieure à 21 kg/m², et environ 2,4 fois plus élevée pour un IMC supérieur à 32 kg/m². Le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique est corrélé avec une cholestérolémie élevée, tandis que le risque d'hémorragie intracérébrale est corrélé avec une cholestérolémie basse (2,3).

Encadré : Poids normal et poids pathologique

Le statut pondéral est défini par l'indice de masse corporelle (IMC) (1). Cet indice est obtenu en divisant le poids exprimé en kg par la taille au carré exprimée en mètre : kg/m². Les définitions du statut pondéral ont été établies par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) selon les seuils d'IMC suivants :

IMC \leq 20 kg/m² : maigreur ;
 IMC entre 20 kg/m² et 25 kg/m² : valeurs souhaitables ;
 IMC entre 25 kg/m² et 30 kg/m² : surpoids ; IMC > 30 kg/m² : obésité ;
 IMC > 40 kg/m² : obésité morbide.

1- The National institute for clinical excellence "Clinical and cost effectiveness of surgery for people with morbid obesity" décembre 2001 : 150 pages.

Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques sont attribués à une lésion athéromateuse des artères principales cervicales ou intracrâniennes dans environ 50 % des cas, et à une atteinte des petites artères perforantes intracrâniennes dans 15 % à 25 % des cas (à l'origine d'infarctus cérébraux lacunaires). Une cardiopathie emboligène (fibrillation auriculaire notamment, valvulopathie, infarctus du myocarde, etc.) est retrouvée dans 20 % à 30 % des cas. Les dissections artérielles cervicales sont en cause dans environ 10 % à 25 % des cas survenant avant l'âge de 50 ans. Les autres causes d'accident vasculaire cérébral ischémique sont rares (1).

Chez les patients jeunes, les hémorragies intracérébrales sont le plus souvent liées à des malformations artérioveineuses ou à des anévrismes (a). Chez les patients âgés, ces hémorragies sont le plus souvent secondaires à des lésions des petites artères, favorisées par l'hypertension artérielle. Les hémorragies intracérébrales sont aussi plus fréquentes en cas de consommation exagérée d'alcool. Elles sont parfois provoquées ou favorisées par des traitements anti-thrombotiques. Les patients atteints de polykystose rénale sont à risque accru d'hémorragie intracérébrale par rupture d'anévrismes cérébraux,

plus fréquents chez eux que dans la population générale (1,4,5).

Les hémorragies méningées sont dues, dans environ 90 % des cas, à une rupture d'anévrisme intracrânien. Les thromboses veineuses cérébrales surviennent le plus souvent lors de la grossesse, en post-partum, lors de certains états prothrombotiques (notamment anomalie constitutionnelle de l'hémostase, lupus, cancer), ou lors d'infections, tumeurs ou traumatismes comportant une atteinte méningée ou de la sphère ORL (1,25).

Un traitement hormonal substitutif de la ménopause favorise la survenue d'un accident vasculaire cérébral, surtout de nature ischémique (environ 0,7 cas supplémentaire par an pour 1 000 femmes traitées). Les femmes traitées par la *tibolone* sont encore plus exposées à la survenue d'accidents vasculaires cérébraux (environ 4,26 accidents vasculaires cérébraux pour 1 000 femmes-années traitées versus 1,64 sous placebo, au bout d'un suivi moyen de 2,4 ans) (6,7).

La contraception estroprogestative, chez les femmes sans risque cardiovasculaire particulier, augmente un peu le risque d'accident vasculaire cérébral (augmentation du risque annuel de + 0,08 cas pour 1 000 femmes traitées à l'âge de 35 ans). Chez les femmes hypertendues ou consommatrices de tabac, le risque de survenue d'un accident vasculaire cérébral lié à la contraception estroprogestative est multiplié par plus de 2,5 (8).

Des accidents vasculaires cérébraux ont été rapportés sous certains médicaments (b). Le risque d'accident vasculaire cérébral n'est pas bien cerné pour les AINS traditionnels ; un risque accru n'est pas exclu pour les doses élevées d'*ibuprofène* (2 400 mg/jour). Compte tenu de la survenue d'AVC chez des patients traités par

sildénafil seul, ou surtout associé avec des dérivés nitrés ou des inhibiteurs calciques, les patients sous inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (c) ont intérêt à être informés des risques cardiovasculaires liés à ces traitements, utilisés seuls ou lors de certaines associations. Le risque hémorragique apparaît accru lors des traitements par le *piracétam*, qui est à éviter en cas d'hémorragie cérébrale (9à21).

Les principales complications des accidents vasculaires cérébraux sont : un œdème cérébral (principale cause de décès pendant la première semaine après un accident vasculaire cérébral) ; une thrombose veineuse profonde symptomatique ou une embolie pulmonaire ; des troubles de la déglutition ; des infections urinaires ou pulmonaires ; des troubles électrolytiques ; des troubles respiratoires ; des crises convulsives (22).

Après un accident vasculaire cérébral, il existe un risque de récurrence, responsable d'aggravation ou de décès. Ce risque est plus important pendant les premières semaines qui suivent l'accident. Après un accident vasculaire cérébral ischémique transitoire, le risque d'accident vasculaire cérébral constitué est de 4 % à 8 % dans le mois suivant. À distance de la phase aiguë, le risque de récurrence après accident vasculaire cérébral ischémique est d'environ 5 % par an, et le risque global de récurrence d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde ou de décès par maladie cardiovasculaire est estimé à environ 7 % par an (1).

Après une hémorragie méningée, la mortalité à un mois est d'environ 50 %. Environ 20 % des patients présentent, pendant l'hospitalisation, des symptômes liés à un vasospasme (déficit neurologique sévère persistant, pouvant conduire au décès) ; environ 25 % des patients présentent une hypertension intracrânienne. Le

risque de récurrence est d'environ 18 % au cours de la première année (23,24).

Au final, un an après un accident vasculaire cérébral, la moitié des patients sont morts ou invalides. Le risque de décès ou d'invalidité avec dépendance est plus élevé après hémorragie intracérébrale, après infarctus cérébral étendu situé dans le territoire carotidien, après infarctus cérébral associé à une cardiopathie emboligène, après hémorragie méningée. Ce risque est, au contraire, plus faible après un infarctus cérébral lacunaire et après un infarctus situé dans le territoire vertébrobasilaire (1).

CRITÈRES DE DIAGNOSTIC, DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

On ne dispose pas de critère clinique performant pour différencier un accident vasculaire cérébral ischémique d'un accident vasculaire cérébral hémorragique. Des examens complémentaires, à pratiquer en urgence, sont nécessaires pour distinguer ces deux situations. Ces examens permettent aussi d'éliminer d'autres affections donnant parfois un tableau clinique similaire (25).

Le scanner sans injection de produit de contraste est performant pour reconnaître les hémorragies intracérébrales (zone hyperdense), même à un stade très précoce. Pour les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, le scanner sans injection n'a qu'une faible sensibilité : seule la moitié des accidents ischémiques sont visibles (zone hypodense). De plus, ils sont rarement visibles dès les premières heures. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec séquence de diffusion a une sensibilité nettement supérieure à celle du scanner pour les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (50 % à 90 % selon la durée des symptômes neurologiques). Mais cet outil n'est pas encore disponible

dans la plupart des pays africains (24,25).

Le diagnostic d'accident vasculaire cérébral ischémique transitoire est difficile. Le plus souvent, c'est l'interrogatoire qui permet le diagnostic, l'examen clinique étant normal. Les AVC ischémiques transitoires se manifestent par un ou plusieurs des signes cliniques suivants : amputation de tout ou d'une partie du champ visuel, soit d'un seul œil, soit des deux yeux ; troubles du langage ; troubles de la marche et de l'équilibre, sans vertige ; troubles moteurs, touchant un ou plusieurs membres ; troubles sensitifs, touchant un ou plusieurs membres, le visage, la bouche ou la langue (26).

Les hémorragies méningées se manifestent par des céphalées intenses, associées à une perte de conscience dans 70 % des cas. Le diagnostic est confirmé par le scanner (24).

Les thromboses veineuses cérébrales provoquent différents symptômes, à début brutal ou subaigu : céphalées, troubles de la conscience, hypertension intracrânienne, crise comitiale, déficit moteur (1,25)

Le bilan initial d'un accident vasculaire cérébral recherche les causes ou complications nécessitant un traitement rapide (notamment une anomalie cardiaque ou métabolique, infection) et les facteurs de risque de récurrence accessibles à une prévention secondaire (hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète, cardiopathie emboligène, sténose carotidienne serrée, etc.). (25).

Diverses analyses biologiques sanguines apportent des renseignements utiles à un stade précoce : ionogramme, créatininémie, glycémie, bilan de coagulation, protéine C réactive, troponine. La recherche d'un toxique, une gazométrie artérielle, un bilan biologique hépatique ou

une ponction lombaire sont parfois utiles. Le bilan est ensuite complété par un bilan lipidique (25).

Un électrocardiogramme (ECG) fait partie des examens systématiques dès l'admission à l'hôpital. À la phase aiguë, un monitoring-ECG est recommandé pour rechercher une fibrillation auriculaire intermittente à l'origine de l'accident vasculaire cérébral, ou un trouble du rythme compliquant son évolution (25).

L'échographie cardiaque transthoracique est indiquée principalement s'il existe des signes cliniques de cardiopathie, ou des signes neuroradiologiques d'embolies multiples ; l'échographie cardiaque transœsophagienne est à discuter après un accident vasculaire cérébral ischémique chez un patient jeune et sans facteur de risque identifié (25).

Après accident vasculaire cérébral ischémique, une échographie-doppler carotidienne est parfois utile pour dépister une sténose carotidienne serrée ou une dissection des artères carotidiennes (25).

En cas d'hémorragie intracérébrale chez un patient jeune, l'artériographie par injection intra-artérielle d'un produit de contraste recherche un anévrisme ou une malformation artérioveineuse permettant un traitement endovasculaire ou chirurgical (25).

Le diagnostic clinique d'un accident vasculaire cérébral comporte un risque d'erreur par excès de 10 % à 20 % environ. Les diagnostics différentiels sont notamment : une crise d'épilepsie, une crise migraineuse ou une autre céphalée aiguë, une démence, une tumeur cérébrale, un hématome sous-dural, un infarctus du myocarde, une dissection aortique, une intoxication, etc. (25).

OBJECTIFS DE LA PRISE EN CHARGE, CRITÈRES D'INTERVENTION

Le traitement à la phase aiguë d'un accident vasculaire cérébral vise principalement à prévenir et à traiter les complications, et à réduire les récurrences précoces et les séquelles. La prise en charge du patient est à adapter au cas par cas, selon la nature de l'accident (ischémique ou hémorragique), la sévérité de l'atteinte neurologique, et le contexte (âge et pathologies associées) (22,25).

En cas d'accident vasculaire cérébral ischémique, un traitement antihypertenseur paraît justifié si la pression artérielle dépasse 200-220/120 mm Hg, ou 180-185/105-110 mm Hg si un traitement thrombolytique est prévu. En cas d'accident vasculaire cérébral hémorragique, de complication cardiaque, ou d'encéphalopathie hypertensive, un traitement antihypertenseur paraît justifié si la pression artérielle dépasse 180-185/105-110 mm Hg (22,25) ■

Dans le prochain numéro, nous verrons le choix des traitements, les effets indésirables des médicaments, leurs contre-indications etc.

a- anévrisme : sorte de tumeur circonscrite développée dans le trajet d'une artère par dilatation des parois, avec possibilité de formation de caillot de sang.

b- les médicaments couramment cités sont : anagrélide, aprotinine, coxibs, isotrétinoïne, méthylphénidate, olanzapine, pemetrexed, ranibizumab en injections intravitréennes, rispéridone, sympathomimétiques vasoconstricteurs à visée décongestionnante, etc.

c- les inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 sont des stimulants sexuels. Ceux disponibles au Burkina sont le sildénafil (Viagra° ou autre), le tadalafil (Cialis° ou autre), le vardénafil (Levitra° ou autre) .

Bibliographie : voir p. 64

DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Pourquoi et comment ? (2^{ème} partie)

Nous présentons la 2^{ème} partie du texte consacré au dépistage du cancer du col de l'utérus. Le dépistage du cancer du col utérin est un moyen essentiel pour la prévention de ce cancer, même lorsque le vaccin *papillomavirus 6, 11, 16, 18* est administré.

En rappel, le cancer du col de l'utérus occupe le 2^{ème} rang mondial des cancers chez la femme avec 493 000 nouveaux cas annuels diagnostiqués dans le monde, 274 000 décès. Les pays en développement supportent le plus lourd fardeau avec 80 % des décès, et cette proportion est en constante progression. Les cancers du col affectent relativement les jeunes femmes, ce qui influe sur le bien-être familial. Depuis juin 2007, un vaccin *papillomavirus 6, 11, 16, 18* (Gardasil[®]) est enregistré au Burkina Faso pour la prévention du cancer du col de l'utérus. Selon Agosti et coll. de l'Organisation mondiale de la santé, les résultats préliminaires d'essais cliniques portant sur 27 000 femmes issues de 33 pays suffisent à recommander l'introduction du vaccin papillomavirus quadrivalent dans les pays en développement car le bénéfice sur la réduction des cancers du col est bien établi (1,2,6,8).

Le vaccin *papillomavirus 6, 11, 16, 18* coûte cher au Burkina Faso (voir notes, p. 61). Le dépistage du cancer du col reste le meilleur moyen de prévention, même pour les femmes vaccinées (7). C'est ainsi que cette 2^{ème} partie complète l'information sur le dépistage du cancer du col de l'utérus.

COMMENT INTERPRÉTER LES RÉSULTATS D'UN FROTTIS ?

La classification numérique de Papanicolaou répartit les frottis en cinq classes :

- Classe I : cellules normales
- Classe II : cellules atypiques sans signe de malignité.
- Classe III : cellules suspectes de malignité mais ne permettant pas de conclusion.
- Classe IV : anomalies suggérant fortement la malignité.
- Classe V : anomalies apportant la certitude de la malignité.

Cette classification est critiquée pour plusieurs raisons :

- une réponse chiffrée donne l'impression que la cytologie peut apporter une réponse quantitative, comme un dosage chimique ;
- la classification V donne une certitude de malignité. Actuellement tout le monde est d'accord pour exiger une confirmation histologique de cancer avant d'entreprendre un traitement.

Beaucoup de cytologistes, suivant les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé, abandonnent cette classification et donnent les indications suivantes :

- frottis satisfaisant et négatif,
- si le frottis n'est pas satisfaisant, la raison en est précisée : fixation insuffisante, prélèvement trop pauvre, altérations cellulaires dues à l'inflammation ou à l'atrophie, etc. On indique ensuite dans quelles conditions le prélèvement doit être refait, après désinfection,

à la fin d'une courte action estrogène, etc. ;

- si le frottis contient des cellules anormales, on indique quel type histologique de lésion ces anomalies suggèrent : dysplasie légère, moyenne ou grave ; cancer (3,4).

QUE FAIRE DEVANT UN FROTTIS ANORMAL ?

1. Ne pas s'affoler : l'évolution d'une dysplasie vers le cancer invasif dure plusieurs années. Chez une femme dont le frottis systématique est anormal, en dehors de tout symptôme, il n'y a aucune urgence. Les explorations nécessaires doivent être entreprises calmement, dans l'ordre, en commençant par les plus simples pour avoir le maximum de renseignements au moindre coût (3,4).

2. bien lire le compte rendu du frottis pour savoir de quel type de cellules anormales il s'agit, car c'est du type des cellules que dépendra l'endroit ou les endroits du tractus génital qui seront explorés en premier (2,4).

3. Le premier examen à demander lorsqu'un frottis conclut à une dysplasie ou à un cancer pavimenteux est un bilan colposcopique. La colposcopie est véritablement l'examen clé dans ce type de lésion. Examen ambulatoire et indolore, elle permet de reconnaître les lésions, d'évaluer leur gravité et de préciser leur topographie. A partir du bilan colposcopique, on

peut choisir la méthode de prélèvement qui permettra d'aboutir à un diagnostic histologique fiable et déterminer le traitement approprié. Devant un col suspect, saignant du contact, ou en présence de métrorragies de caractère provoqué, une colposcopie s'impose, quand bien même les frottis seraient normaux (3,4).

Encadré : quelques erreurs à ne pas commettre devant un frottis anormal

Faire un curetage biopsique de l'endocol et de l'endomètre alors que les cellules anormales sont de type pavimenteux. La lésion, dans ce cas ne peut siéger que sur le vagin, l'exocol ou la partie basse du canal cervical (3,4).

Faire des biopsies à l'aveugle sans colposcopie préalable.

Demander un scanner du petit bassin chez une malade n'ayant aucun symptôme et un frottis suggérant un carcinome in situ.

Refaire un frottis de contrôle, après traitement anti-infectieux ou après suppression de la pilule, si un premier frottis a montré des lésions suspectes : ce deuxième frottis risque d'être négatif même si la lésion du col est bien réelle (3,4).

En pratique, la mortalité par cancer du col de l'utérus baisse dans les pays où un dépistage cohérent est réalisé. 3 points fondamentaux sont à retenir :

- les frottis permettent de dépister le cancer du col utérin à un stade précoce ;
- le traitement à ce stade permet d'espérer une guérison définitive ;
- tout programme de dépistage doit tenir compte de l'existence d'une population exposée nécessitant une surveillance particulière, et s'appuyer sur les laboratoires de

cytologie entraînés dont la fiabilité doit faire l'objet de contrôles.

C'est à tous les professionnels de santé de terrain de se mobiliser sur l'objectif minimum : un frottis cervical tous les 10 ans au moins, chez 100 % des femmes ayant une activité sexuelle.

Si le dépistage est à pratiquer de façon systématique, il ne doit pas être uniforme. La stratégie de dépistage est à adapter au facteur de risque essentiel qu'est l'activité sexuelle (5).

Pour être performants, tous les acteurs du dépistage doivent faire de la qualité l'objectif essentiel : qualité du prélèvement cervical ; qualité de la lecture cytologique qui doit conduire à une conclusion intelligible ; qualité de la décision prise devant une anomalie du frottis.

Les cliniciens ont la responsabilité d'informer les femmes des résultats du frottis et d'assurer le suivi des frottis anormaux. Une véritable politique de dépistage du cancer du col passe sans doute par la sensibilisation des femmes à la prévention et au dépistage, l'organisation de formations des cliniciens, la participation effective au dépistage des médecins généralistes et l'instauration de véritables contrôles de qualité des laboratoires de cytologie.

Le vaccin papillomavirus (Gardasil®) est enregistré au Burkina Faso depuis juin 2007 (a). Lorsque son prix sera accessible à la majorité des femmes, en complément du dépistage, le mieux sera de proposer la vaccination systématiquement aux adolescentes dès l'âge de 14 ans, et, en rattrapage, à certaines femmes de 15 ans à 23 ans, celles qui sont en début de vie sexuelle, notamment à l'occasion d'une première prescription de contraception ou d'un recours à une contraception d'urgence. Il restera à assurer une surveillance épidémiologique, de pharmacovigilance et de l'attitude

des femmes vaccinées vis-à-vis du dépistage du cancer du col et de la prévention des maladies sexuellement transmissibles ■

LDC

a- le Gardasil® est enregistré au Burkina Faso sous 2 présentations :

- une suspension injectable IM, en seringue pré-remplie de 0,5 ml avec dispositif-sécurité, au prix public de 113 400 FCFA.
- une suspension injectable en flacon unidose de 0,5 ml, boîte de 10 flacons au prix public de 1 131 637 FCFA les 10 flacons.

En rappel, 3 doses du vaccin sont nécessaires pour une immunisation complète.

Extrait de la documentation CEDIM

- 1- J M Agosti, S J Golgie "Introducing HPV vaccine in developing countries. Key challenges and issues" *N Eng J Med* 2007; **356** (19): 1908-1910.
- 2- The FUTURE II study group "Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions" *N Eng J Med* 2007; **356** (19): 1915-1927.
- 3 "Cancer du col utérin : dépistons !" *Rev Prescrire* 1981 ; **1** (6) : 13-20.
- 4 "Les frottis cervicovaginaux" *Rev Prescrire* 1981 ; **1** (6) : 14-18.
- 5- "Dépistage du cancer du col" *Rev Prescrire* 1988 ; **8** (78) : 417-419.
- 6- The FUTURE II study group "Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; **369**: 1861-1868.
- 7- "Prévention du cancer du col de l'utérus : un vaccin prometteur" *LDC* 2007 ; **12** (32) : 19-20.
- 8- J Monsonogo "Prévention du cancer du col utérin : apport du dépistage, récents progrès et perspectives" *La presse médicale* 2007; **36** (1) : 92-111.

SYNDROME DE LYELL : Ne pas banaliser l'utilisation de certains médicaments

Les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson sont des réactions cutanées graves qui mettent en jeu le pronostic vital du patient. Ces syndromes sont provoqués par des médicaments couramment prescrits dans nos structures de soins. Les symptômes qui doivent alerter et faire arrêter immédiatement les médicaments sont des bulles et un décollement de l'épiderme, des érosions des muqueuses respiratoires et digestives.

Le syndrome de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique) et le syndrome de Stevens-Johnson sont des effets indésirables cutanés graves des médicaments. Il s'agit le plus souvent de maladies dermatologiques aiguës et très graves, dues à une "allergie médicamenteuse" et caractérisées par la destruction brutale de la couche superficielle de la peau et des muqueuses. Le terme de nécrolyse est un néologisme qui implique nécrose et détachement, ce qui traduit bien ce phénomène. Le syndrome de Lyell et le syndrome de Stevens-Johnson associent des signes cutanés et des signes généraux, dominés par une fièvre, des maux de gorge, une toux et une sensation de brûlure oculaire pendant 1 à 3 jours (1,3).

Nous n'avons pas de données sur la fréquence de cette affection au Burkina Faso, mais les observations effectuées dans d'autres pays suggèrent que le phénomène est exceptionnel (1).

Les symptômes cutanés débutent par des maculopapules érythémateuses qui tendent à confluer. En quelques jours et parfois en quelques heures, des bulles apparaissent, l'épiderme se détache en vastes lambeaux.

Une atteinte érosive des muqueuses respiratoires et digestives est presque toujours présente, précédant parfois les lésions cutanées. On parle de syndrome de Stevens-Johnson

quand les décollements épidermiques, touchent moins de 10 % de la surface cutanée, et de syndrome de Lyell quand les décollements atteignent plus de 30%. On parle de forme intermédiaire entre 10% et 30%. Le syndrome de Lyell est souvent mortel (25% dans une série française, 20% à 70% dans d'autres). Une prise en charge en unité de soins intensifs est préférable. Les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson sont essentiellement, si ce n'est pas uniquement dû à des médicaments. Une prédisposition génétique est évoquée (1,2,3).

SULFAMIDES ANTI-INFECTIEUX, ANTI-EPILEPTIQUES, AINS, ETC. SONT LES MÉDICAMENTS À "HAUT RISQUE"

Des observations effectuées dans des centres spécialisés ont montré que l'arrêt précoce du médicament impliqué a été associé à une mortalité plus faible que l'arrêt tardif. Cette diminution de mortalité a concerné surtout les médicaments dont la demi-vie d'élimination plasmatique est courte, inférieure à 24 heures. Pour ces médicaments, le taux de mortalité a été de 5 % quand le médicament a été arrêté le jour même de l'apparition des troubles, et de 26 % quand le médicament a été arrêté plus tard. Pour les médicaments prescrits au long cours pour des pathologies chroniques, le risque n'est apparu

augmenté que durant les deux premiers mois de traitement (3).

Les médicaments du tableau en page 63 sont responsables à eux seuls, de la moitié des cas de syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson (1,2,3).

PRIVILÉGIER LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Les patients sont à transférer d'urgence dans un hôpital, en unité de soins intensifs, en prenant garde à l'état cutané (utilisation de gants et draps stériles, éviction d'électrodes adhésives...), en commençant un remplissage vasculaire par solution d'électrolytes.

En unité spécialisée, la mise en œuvre d'un traitement symptomatique adapté (remplissage vasculaire, antiseptie cutanée, pansements non adhésifs) permet seule d'attendre dans les meilleures conditions le temps nécessaire à la cicatrisation spontanée.

Il n'existe pas actuellement de traitement de fond de validité démontrée. La corticothérapie générale reste controversée, divers traitements immunosuppresseurs (*cyclophosphamide*, *ciclosporine*, anti-TNF) ont été essayés dans quelques cas, sans preuve convaincante de leur efficacité. Les bénéfices des fortes doses d'immunoglobulines intraveineuses ne sont pas démontrés. Le médicament présumé responsable

et ses analogues est à bannir définitivement chez le patient atteint (1).

Une fois guéri, il est nécessaire de bien expliquer au patient et à son entourage, la cause médicamenteuse de sa maladie en évitant de favoriser un comportement phobique à l'encontre des médicaments en général. Il n'a jamais été observé de récurrence en dehors de la réintroduction d'un médicament impliqué lors du premier épisode (1).

En Pratique, l'apparition d'érosions muqueuses, de bulles, de fragilité ou de décollement de l'épiderme doivent faire évoquer un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell. Les sulfamides anti-infectieux, les anti-épileptiques et la *névirapine* sont très largement prescrits dans les structures de soins ; la vigilance doit rester de mise. Au-delà des problèmes de résistance, il ne faut pas banaliser la prescription et la dispensation de médicaments comme le *cotrimoxazole*.

En cas de syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson, l'arrêt des médicaments doit être le plus précoce possible dans tous les cas, car le risque de décès augmente avec chaque jour d'exposition supplémentaire au médicament causal. Quand des signes peu spécifiques viennent d'apparaître et que les médicaments sont très utiles au patient, l'importance des enjeux justifie une surveillance très rapprochée et une demande d'avis spécialisé ■

LDC

Extrait de la documentation CEDIM

1- J-C Roujeau "Syndrome de Lyell et de Steven-Johnson" *Rev Prat* 2007 ; 57 : 1165-1170.

2- "Le syndrome de Lyell : le plus grave des accidents cutanés médicamenteux" *Rev Prescrire* 1986 ; 6 (59) : 17-20.

3- "Syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson : réagir vite" *Rev Prescrire* 2001 ; 21 (223) : 837.

Médicament à fort risque de syndrome de Lyell

Classe thérapeutique	Substance médicamenteuse
Sulfamides anti-infectieux	Cotrimoxazole Sulfadiazine Sulfasalazine Sulfafurazole Sulfadoxine
Anti-épileptiques	Lamotrigine Carbamazépine Phénytoïne Phénobarbital Acide valproïque
Anti-inflammatoire non stéroïdiens	Phénylbutazone Piroxicam Ténoxycam Méloxicam
Antiviraux	Névirapine
Hypo-uricémiant	Allopurinol

À la veille de l'année 2008, l'ensemble de la rédaction de La Lettre du CEDIM vous présente ses meilleurs vœux. Puisse cette année vous apporter beaucoup de santé, de prospérité et de succès dans vos entreprises.

Par cette occasion, la rédaction vous exhorte à une lecture plus assidue du bulletin, afin d'améliorer votre pratique clinique quotidienne, ceci au bénéfice exclusif des patients.

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 : **2007** (465)
- Annals of Internal Medicine : **146** (12) ; **147** (2, 3, 4)
- British Medical Journal (BMJ) : **335** (7611/12/15/18) ; **334** (7603/04/)
- Health Policy and Planning : **22** (4)
- Hépto-gastro : **14** (4).
- Lancet : **370** (9584/83/85/87/88/89/90) ; **369** (9575)
- Lettre du pharmacologue : **21**(supplément 1,2)
- Médecine Thérapeutique : **13** (2), **12** (numéro spécial)
- New England Journal of Medicine : **356** (22, 23) **357** (4, 5, 6, 8, 9, 11)
- Revue médicale Suisse : **2007** (113, 119, 121,123)
- Thérapie : **62** (2)
- Revue Prescrire **27** (288), DVD-ROM actualisation octobre 2007
- Nouvelles pharmaceutiques : **2007**(347)

Au cours des 3 derniers mois, nous n'avons pas acquis d'ouvrages.

Suite de la page 59.

Extrait de la documentation CEDIM

- 1- "Prendre en charge les accidents vasculaires cérébraux, première partie. Accidents vasculaires cérébraux : le plus souvent ischémiques" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (260) : 283-284, 294-295 + **25** (262) : Il de couv.
- 2- P Zabsonré et coll. "étude des facteurs de risque et de gravité des accidents vasculaires cérébraux chez des noirs ouest-africains au Burkina Faso" *Med. Trop.* 1997 ; (57) : 147-152.
- 3- A. Niakara et coll. "urgences cardiovasculaires de l'adulte à Ouagadougou : étude transversales au centre hospitalier universitaire Yalgado Ouédraogo (CHU-YO)" *Ramur* 2003 ; **8** (3) : 52-63.
- 4- "Préhypertension" artérielle". Un concept utile aux marchands, pas aux patients" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (278) : 842-844.
- 5- "Obésité : maigrir sans médicament. Première partie. Obésité : de nombreuses complications graves" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (280) : 123-127.
- 6- "Facteurs de risque de l'hémorragie intracérébrale" *Rev Prescrire* 1997 ; **17** (176) : 610-611.
- 7- "Anévrismes cérébraux et polykystose rénale" *Rev Prescrire* 1993 ; **13** (130) : 354-355.
- 8- "Hormonothérapie substitutive de la ménopause (suite)" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (246) : 25-28.
- 9- "Tibolone : accidents cérébrovasculaires" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (268) : 25.
- 10- "Contraception orale : faible risque d'AVC" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (221) : 695.
- 11- "Aprotinine : hypersensibilités, thromboses et insuffisances rénales" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (281) : 195.
- 12- "bévacizumab-Avastin". Cancer colorectal métastaté : ne pas confondre hypothèses et réalité clinique" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (268) : 10-14 + **26** (269) : Il de couv.
- 13- "Le célécoxib encore sur le marché : au profit de qui ?" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (263) : 512-513.
- 14- "Isotrétinoïne : attaques cérébrales et infarctus ?" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (274) : 503.
- 15- "Methylphénidate : risques cardiaques" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (272) : 343.
- 16- "Accidents vasculaires cérébraux et décès sous olanzapine" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (250) : 349.
- 17- "pemetrexed-Alimta". Mésothéliome pleural : un premier essai encourageant" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (264) : 572-576.
- 18- "ranibizumab-Lucentis". Dégénérescence maculaire : en 2e ligne à cause des risques" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (284) : 414-417.
- 19- "Risperidone et accidents vasculaires cérébraux" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (234) : 827.
- 20- "Vasoconstricteurs : effets indésirables neurologiques et cardiovasculaires". In : "Vingt-troisièmes journées françaises de pharmacovigilance" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (232) : 675.
- 21- "Thromboses artérielles et anti-inflammatoires non stéroïdiens" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (287) : 647.
- 22- "Sildénafil : des décès de cause cardiovasculaire". In : "Vingt-sixièmes journées françaises de pharmacovigilance" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (265) : 670.
- 23- "Piracétam : risque hémorragique" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (257) : 23.
- 24- "Prendre en charge les accidents vasculaires cérébraux, troisième partie. Accident vasculaire ischémique : le traitement médicamenteux à la phase aiguë" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (260) : 288-295 + **25** (262) : Il de couv.
- 25- "Rupture d'anévrisme intracrânien : traitement endovasculaire" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (272) : 378.
- 26- "Pronostic des hémorragies méningées" *Rev Prescrire* 1995 ; **15** (156) : 779-780.