

La Lettre du CEDIM

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

12^{ème} année - Volume 10 - n° 32 - Juin 2007

ISSN 0796-7802



SOMMAIRE

ÉDITORIAL

Problématique des maladies négligées 18

ACTUALITÉS

Prévention du cancer du col : nouveau vaccin prometteur 19

LE MÉDICAMENT

Mieux utiliser l'amoxicilline : 2^{ème} partie 21

PATHOLOGIE

Angine aiguë : 1^{ère} partie 24

Pieds diabétiques : le conseil à l'officine 26

SAVOIRS ET PRATIQUES

Sites web des agences (suite) 27

FORUM

Maladies négligées, maladies rares, médicaments orphelins... 30

LA PAGE DU CEDIM

Nouvelles acquisitions documentaires 32

Cancer du col de l'utérus

Un nouveau vaccin porteur d'espoir est désormais disponible sur les marchés occidentaux. Des millions de femmes africaines attendent ce vaccin qui réduira considérablement le nombre de cas de cancer du col de l'utérus.

Amoxicilline + acide clavulanique

En médecine ambulatoire, l'association amoxicilline + acide clavulanique n'est généralement pas meilleure à l'amoxicilline non associée. Cette association a plus d'effets indésirables

ISSN 0796-7802

PROBLÉMATIQUE DES MALADIES NÉGLIGÉES

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), Koné
Mamadou (attaché de santé, CEDIM),
Diallo Thérèse (préparateur en
pharmacie, CEDIM).

Relecteurs hors CR pour ce numéro :

L. Ouédraogo (médecin épidémiologiste,
DSF) ; G. Bardelay (médecin, Paris) ; S.
Zan (gynécologue, CHUYO) ; J. Sakandé
(biologiste, DGPML)

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 Tougma

Adresse :

La Lettre du CEDIM
411, Avenue Kumda Yôonré
03 B.P. 7009 Ouagadougou 03
Burkina Faso

Tél. : (+226) 50 32 46 59
Fax : (+226) 50 30 34 32
Mail : 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.

Environ quatorze millions de personnes meurent chaque année d'une maladie infectieuse ou parasitaire, faute de recherche et développement de la part de l'industrie pharmaceutique. Pour cette industrie, les maladies tropicales ont perdu leur attrait financier depuis la décolonisation et la fin des engagements militaires occidentaux en zone tropicale, notamment la guerre du Vietnam (voir en page 30).

Dans le domaine des maladies négligées, le processus de recherche et développement pharmaceutique est aujourd'hui interrompu à plusieurs stades : des résultats de recherche fondamentale continuent d'être publiés, mais très peu de recherches précliniques suivent ; quelques substances passent avec succès le stade de développement préclinique, mais aucune firme n'investit dans les essais cliniques nécessaires ; enfin des médicaments développés ne sont pas produits et commercialisés du fait de difficultés d'enregistrement, parce qu'ils ne sont pas adaptés aux conditions locales, ou parce qu'ils sont trop chers.

Pour autant, on pourrait se demander ce que font les États concernés par ces maladies négligées. Nous disions dans un éditorial qu'il ne faut pas tout attendre des autres (LDC n° 26, 12/2005). Si les africains sont "trop pauvres pour être soignés", si leurs maladies sont négligées, c'est à eux de faire en sorte de disposer des médicaments dont ils ont besoin.

Pour plusieurs médicaments "anciens" qui ne sont plus fabriqués, ou qui sont de moins en moins fabriqués, les formules existent, les compositions sont connues, les brevets sont souvent tombés dans le domaine public, et ils sont encore efficaces. Il n'y a plus de fabrication parce que le marché destinataire est "non solvable". Pourtant, il y a un besoin crucial de santé publique. C'est aux gouvernants africains de dégager des fonds pour financer la fabrication, voire l'amélioration de tels médicaments. C'est une opportunité de mettre en place, et développer de petites unités sous-régionales de production de ces médicaments. La concurrence est moindre voire pratiquement inexistante. Ces unités pourront constituer petit à petit un socle pour le développement de l'industrie pharmaceutique locorégionale.

La mise en place de telles structures nécessite une volonté politique forte. Cet engagement ne se limite pas aux seuls États, mais s'étend aux organisations panafricaines comme l'Union Africaine, ou aux organisations régionales (CEDEAO, SADEC, etc.). La participation de tous les États est souhaitable, car il faut de l'ordre et de la méthode, il faut une vision globale cohérente : établir une liste claire des besoins médicaux non couverts, encourager le transfert de savoir-faire nord-sud et sud-sud, financer une recherche publique ambitieuse, diversifier les sources de productions en fonction de la disponibilité de la matière première et de la main d'œuvre qualifiée, et mettre en place des moyens incitatifs pour la recherche privée.

C'est ainsi qu'on peut construire une base de développement d'une industrie pharmaceutique orientée vers nos besoins spécifiques. C'est ainsi qu'une recherche médicale d'intérêt régional peut se développer. C'est ainsi que les médicaments issus de la médecine dite traditionnelle trouveront une exploitation judicieuse ■

La Rédaction

PRÉVENTION DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS : UN VACCIN PROMETTEUR

Dans l'actualité des nouveaux médicaments mis sur les marchés occidentaux, nous retenons ce qui peut être considéré pour l'Afrique comme une avancée thérapeutique potentielle.

Une firme a récemment mis au point un vaccin pour la prévention du cancer du col de l'utérus. Ce cancer est fréquent en Afrique, en raison notamment de l'activité sexuelle précoce des jeunes filles. En attendant de lutter pour l'obtention de ce vaccin à moindre coût, il paraît important de relever ses points forts et ses points faibles afin d'éclairer le jugement des professionnels de santé.

Au Burkina Faso, les cancers du col de l'utérus, les condylomes et les dysplasies anogénitales sont fréquemment rencontrés dans les hôpitaux et cliniques. Entre 1993 et 1995, le service de gynécologie-obstétrique du centre hospitalier national Yalgado Ouédraogo (Ouagadougou) a recensé 145 cas de cancer génitaux féminins dont 46 cancers du col de l'utérus (1).

Les dysplasies anogénitales de haut grade, les cancers anogénitaux, les papillomes et condylomes acuminés anogénitaux sont en majorité causés par certaines catégories des papillomavirus humains (2) (lire en page 20).

Récemment dans les pays occidentaux, un vaccin contenant les 4 génotypes (les génotypes 6, 11, 16, 18) de papillomavirus potentiellement cancérogènes a été mis sur le marché pour la prévention des condylomes, des lésions précancéreuses et des cancers du bas appareil génital, chez les femmes. Le vaccin n'est pas encore disponible en Afrique mais nul doute qu'il y sera proposé.

Un schéma vaccinal à 3 doses (vaccination à T₀ – puis 2 mois plus tard – puis 6 mois après la 1^{ère} dose) assure une réponse immunitaire chez presque toutes les femmes. La

durée de l'immunité conférée par la vaccination persiste au moins 5 ans, mais on ne sait pas ce qu'il en est ensuite (2).

Trois essais cliniques contre placebo, en double aveugle ont été menés chez près de 18 000 femmes âgées de 16 ans à 23 ans. Selon les analyses, chez les femmes non encore infectées par un papillomavirus de génotypes contenus dans le vaccin, on a observé une efficacité quasi totale (environ 98 %) pour la prévention des dysplasies dues à des papillomavirus de génotype contenu dans le vaccin. Mais le vaccin n'a pas paru efficace vis-à-vis des dysplasies dues à d'autres génotypes, ni chez les femmes déjà infectées. Au total, chez les femmes non infectées par un papillomavirus contenu dans le vaccin, on a observé une efficacité d'environ 38 % vis-à-vis de l'ensemble des dysplasies de haut grade (2).

Le vaccin a nettement diminué aussi l'incidence des condylomes et des dysplasies de haut grade vulvaires ou vaginales (2).

Le niveau de preuves de ces résultats est diminué par certaines limites méthodologiques : une durée de suivi d'au maximum 4,5 ans, alors que le développement du cancer du col est plus long ; un nombre de dysplasies observées

faible dans chaque essai ; de nombreux sous-groupes constitués a posteriori (2).

Hormis les réactions locales présentes chez plus de 80 % des femmes vaccinées, le seul effet indésirable observé après le *vaccin papillomavirus* est une fièvre, peu fréquente. Les données ne montrent pas de signal inquiétant chez les enfants exposés in utero (2).

Le *vaccin papillomavirus 6, 11, 16, 18* (Gardasil[®]) se présente sous forme de suspension injectable IM, en seringue pré-remplie de 0,5 ml avec dispositif-sécurité. Il est à conserver au réfrigérateur. Une vaccination par 3 doses de *vaccin papillomavirus 6, 11, 16, 18* est vendue à environ 300 000 FCFA en France. Ce vaccin n'est pas encore commercialisé au Burkina Faso (2).

En pratique, le *vaccin papillomavirus* est le premier vaccin préventif contre les papillomavirus humains. De ce point de vue il peut être considéré comme un apport thérapeutique prometteur. Le bénéfice du *vaccin papillomavirus* est établi pour les femmes qui ne sont pas infectées par les types de papillomavirus contenus dans le vaccin. La vaccination est donc avant tout destinée aux jeunes filles et les jeunes femmes qui n'ont pas encore eu de rapports sexuels.

Il n'y a encore pas de données sur l'efficacité à long terme ou les effets indésirables à long terme. Il reste à déterminer si l'immunité persistera assez longtemps, sans injection de rappel, pour protéger tout au long de la vie contre le développement du cancer du col de l'utérus, et si les hommes devraient être vaccinés. Des essais cliniques de plus longue durée sont donc nécessaires pour évaluer la durée d'efficacité de ce vaccin quadrivalent, et pour déterminer si des doses de rappel sont nécessaires. En attendant, le dépistage du cancer du col reste de mise, y compris pour les femmes vaccinées, ainsi que la promotion de l'ensemble des mesures de prévention des maladies sexuellement transmissibles. Nous reviendrons sur le diagnostic du cancer du col de l'utérus dans un prochain numéro.

Le prix du vaccin est actuellement hors de portée de la majorité des africains. Pourtant, ce vaccin est un espoir pour des millions de femmes africaines exposées précocement à l'infection par papillomavirus. Les États africains, les Organisations non gouvernementales, les fondations qui œuvrent en faveur de la santé de la femme, de la santé de la reproduction, etc. sont interpellées pour trouver des subventions pour ce vaccin ■

LDC

Extrait de la documentation CEDIM

1- J. Lankoandé, B. Sakandé et coll. "Le cancer du col utérin dans le service de gynécologie-obstétrique du centre hospitalier national Yalgado Ouédraogo de Ouagadougou (Burkina Faso). Aspect épidémiologique et anatomopathologiques". *Méd Afr Noire* 1998 ; **45** (7) : 442-445.

2- "vaccin papillomavirus 6, 11, 16, 18 - Gardasil". Cancer du col : un espoir à confirmer" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (280) : 89-93.

3- "Les papillomavirus humains : beaucoup de troubles bénins, quelques cancers" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (280) : 112-117.

Encadré : Les papillomavirus humains

Les papillomavirus sont des virus très répandus dans la population générale et dans le monde entier. Plus de 100 génotypes de papillomavirus humains (HPV) ont été caractérisés. Ils diffèrent par leur tissu cible et leur pouvoir cancérogène.

Les infections par un papillomavirus humain se manifestent surtout par des excroissances cutanées ou anogénitales : verrues, papillomes, condylomes. Les génotypes associés aux infections cutanées sont différents de ceux associés aux infections anogénitales. Les génotypes HPV-16 et HPV-18 sont souvent associés aux dysplasies du col de l'utérus de haut grade.

Selon les populations étudiées, la fréquence des infections est très variable. Un HPV, le plus souvent HPV-16, est mis en évidence au niveau du col de l'utérus dans 1,5 % à 44 % des prélèvements. Aux États-Unis d'Amérique dans les années 1990, 25 % des femmes de 20 ans à 29 ans avaient une sérologie positive à HPV-16.

Les papillomavirus sont très résistants dans l'environnement (objets contaminés, linges souillés, sols, etc.). Les infections cutanées s'effectuent par contact direct ou indirect. La transmission des infections anogénitales est surtout sexuelle. La majorité des infections liées aux papillomavirus sont asymptomatiques, latentes ou transitoires.

Différents facteurs, surtout l'immunodépression, favorisent la persistance et la gravité de ces infections, dont la transformation maligne des lésions.

L'évolution vers une transformation maligne des lésions en cas d'infection par un HPV est rare. Une minorité des infections persistent plusieurs années. Seulement environ 10 % des lésions de bas grade évoluent vers un grade plus élevé, et environ 5 % des lésions de haut grade évoluent vers un cancer invasif.

D'autres cancers anogénitaux : cancer anal, cancer de la vulve, du vagin ou du pénis, paraissent liés aux papillomavirus. Le génotype HPV-16 est le plus souvent impliqué.

Extrait *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (280) : 112-117.

MIEUX PRESCRIRE L'AMOXICILLINE (2^{ÈME} PARTIE)

Nous présentons la 2^{ème} partie de notre synthèse sur l'*amoxicilline*, celle consacrée aux aspects pratiques de l'utilisation de cet antibiotique. Nous avons volontairement limité l'utilisation de l'*amoxicilline* à la voie orale. L'utilisation de l'*amoxicilline* associée à d'autres antibiotiques, lors d'infections graves, chez des sujets âgés et/ou alcoolodépendants et/ou dénutris, ainsi que chez des patients immunodéprimés n'est pas non plus abordée.

L'*amoxicilline* est une pénicilline, un analogue de l'*ampicilline* (dérivé 4-hydroxy de l'*ampicilline*). Elle résiste à l'inactivation par l'acidité gastrique. Elle est rapidement et complètement absorbée, et cela mieux que l'*ampicilline*. De plus, la présence d'aliments dans l'estomac n'influence pas son absorption (1,2).

L'*amoxicilline* est disponible dans le commerce sous deux formes : l'*amoxicilline* sodique qui s'utilise par voie injectable, et l'*amoxicilline* trihydratée qui s'utilise par voie orale. Nous n'abordons ici que l'*amoxicilline* trihydratée pour la voie orale (1).

POSOLOGIE DE L'AMOXICILLINE

De façon générale, chez les adultes, la dose quotidienne de l'*amoxicilline* par voie orale est de 750 mg à 1,5 g en 3 prises (toutes les 8 heures) ; ou 1 g à 1,75 g en 2 prises (toutes les 12 heures) (1).

Chez les enfants de moins de 40 Kg, des doses moyennes de 20 mg par kg et par jour à 40 mg par kg et par jour sont à fractionner et à administrer toutes les 8 heures (1).

Chez les enfants de moins de 3 ans, 30 mg par kg par jour en plusieurs prises, toutes les 8 heures sont en général suffisants (1).

Les posologies ci-dessus ne sont qu'un ordre de grandeur. Au cours de certaines affections courantes, les essais cliniques ont permis

d'établir des doses plus précises de l'*amoxicilline* :

Otites. Chez les enfants, la posologie recommandée est de 70 mg à 90 mg par kg et par jour, en 2 à 3 prises, pendant 5 à 7 jours, ce qui semble suffisant pour éliminer les souches de pneumocoques à sensibilité intermédiaire. Chez les enfants, comme chez les adultes, prolonger l'antibiothérapie n'offre pas d'avantage important dans la plupart des cas. Mais il n'est pas exclu qu'un traitement plus long (jusqu'à 10 jours) soit préférable, par exemple chez les nourrissons, ou en cas de perforation spontanée du tympan, de fièvre intense ou si le patient semble très affecté (3,4).

Pneumopathies. En cas de pneumopathie, l'*amoxicilline* est commencé à raison de 2 g par 24 heures. Ce traitement est à réévaluer au bout de 3 jours (2).

Abcès dentaires. Dans le cas d'un abcès dentaire, 3 jours de traitement antibiotique suffisent, à condition que le foyer dentaire ait été éradiqué. Les doses d'*amoxicilline* ne sont pas bien définies. Dans un essai clinique prospectif, les patients ont reçu 250 mg d'*amoxicilline* toutes les 8 heures. Selon le Martindale, un ouvrage de référence en pharmacologie clinique, l'*amoxicilline* est à administrer à la dose de 3 g en une prise unique, à répéter une fois 8 heures plus tard (1,5).

Prévention des endocardites. En

prévention d'une endocardite infectieuse, l'*amoxicilline* est administrée par voie orale, à raison de 2 g en une prise unique et dans l'heure qui précède l'intervention (6).

LES RISQUES DE L'AMOXICILLINE

On dispose d'un grand recul d'utilisation avec l'*amoxicilline* qui permet d'établir que le risque d'effets indésirables graves est très faible. Toutefois, l'*amoxicilline* expose à quelques effets indésirables qui méritent d'être connus lors de sa prescription ou de sa dispensation (6).

Les effets indésirables décrits ci-dessous sont les plus fréquemment rencontrés en pratique clinique. Nous n'avons pas jugé utile de faire cas des effets indésirables très rares, ou qui apparaissent de façon exceptionnelle.

Hypersensibilité. Les réactions d'hypersensibilité sont les effets indésirables les plus fréquents de l'*amoxicilline*. Elles se manifestent par des éruptions cutanées, à type de rashes. L'urticaire témoigne de la présence d'une allergie aux pénicillines, alors qu'une éruption érythémateuse maculo-papulaire apparaissant plus de 7 jours après le début du traitement est un effet indésirable sans mécanisme allergique de l'*amoxicilline*. En cas de réaction cutanée au cours de l'administration d'*amoxicilline*, il convient d'arrêter le traitement et

continuer avec un autre antibiotique(7,8,9).

Autres effets indésirables. Les autres effets indésirables notables rapportés lors d'un traitement par l'*amoxicilline* sont : des diarrhées (pouvant être dues à une candidose), des nausées ou des vomissements, des lésions œsophagiennes, des calculs dans les voies urinaires, etc. (1,11,12,13).

L'*amoxicilline* est parfois à l'origine de la prolifération de *Clostridium difficile* au niveau intestinal, à l'origine de colites pseudomembraneuses. Comme pour d'autres antibiotiques, du fait des complications graves de cette colite (mégacolon toxique, péritonite, décès par déshydratation), l'arrêt de l'antibiotique est à envisager en cas de diarrhée même banale sous *amoxicilline* (a) (14,15).

LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DE L'AMOXICILLINE

Le risque de rashes cutanés semble augmenté par interaction avec l'*allopurinol*, et peut-être avec les autres inhibiteurs de l'uricosynthèse. Mieux vaut arrêter l'*allopurinol*, quand un traitement par *amoxicilline* est introduit, de façon à éviter de confondre à tort une éruption éventuelle avec une allergie réelle à l'*amoxicilline* (9,11).

Lors de l'association d'une pénicilline avec le *méthotrexate*, l'élimination rénale de ce dernier est réduite. Des cas de neutropénies et de thrombopénies, parfois fatales, ont été rapportés lors de cette association, y compris avec du *méthotrexate* à faible dose par voie orale. Cette association est donc déconseillée. Quand un traitement par *amoxicilline* est jugé nécessaire, l'arrêt momentané du *méthotrexate* est à envisager (11,16).

De nombreux antibiotiques ont été

impliqués dans des interactions avec les antivitaminas K. De plus, les pénicillines à fortes doses augmentent le temps de saignement et entraînent une diminution de l'agrégation plaquettaire. Chez les patients sous anticoagulant, l'augmentation du risque hémorragique par interaction avec l'*amoxicilline* est à prendre en compte. Une surveillance particulière de l'INR est justifiée (b) (8,11).

Les troubles digestifs et les troubles neurologiques de l'*amoxicilline* étant dose-dépendants, tout médicament qui diminue l'élimination rénale de l'*amoxicilline*, tel que le *probenécide* est en mesure d'augmenter ce risque d'effet indésirable (11).

UTILISATION DE L'AMOXICILLINE AU COURS DE SITUATIONS PARTICULIÈRES

L'*amoxicilline* est sans danger chez la femme enceinte et est compatible avec l'allaitement (1,17).

Au cours d'une infection par le HIV, ou en cas de leucémie, les éruptions cutanées dues aux aminopénicillines, y compris dans leurs formes les plus graves, sont beaucoup plus fréquentes. Chez ces patients, devant une éruption cutanée, la décision de poursuivre ou non l'antibiotique suspect est à prendre au cas par cas, en fonction notamment des traitements alternatifs (7,18).

Le risque de rash cutané est aussi augmenté en cas d'angine due à une mononucléose infectieuse, sans rapport avec une allergie aux pénicillines. C'est pourquoi il vaut mieux éviter d'utiliser l'*amoxicilline* en cas d'angine (9).

Les pénicillines à très fortes doses induisent des troubles neurologiques centraux, dont des convulsions qui pourraient réduire

l'efficacité des traitements antiepiléptiques. Chez les patients épileptiques, mieux vaut éviter l'*amoxicilline* à forte dose (11,19).

Un traitement par l'*amoxicilline* interfère avec certains tests de laboratoire : test de Coombs direct ; certaines méthodes de détermination de la glycosurie, de la protéinémie ou de la protéinurie (8).

PRATICITÉ, RÉGLEMENTATION

L'*amoxicilline* est inscrit sur la liste nationale des médicaments essentiels. Elle ne peut de ce fait être délivrée que sous prescription médicale. L'*amoxicilline* est commercialisée au Burkina Faso sous forme de comprimé, de gélule, de poudre pour suspension buvable ■

LDC.

a- En cas de diarrhée majeure sous antibiotique ou en l'absence d'amélioration en 24 heures d'une diarrhée banale, une colite pseudomembraneuse est à suspecter. La colite pseudomembraneuse nécessite un arrêt immédiat de l'antibiotique et une hospitalisation pour une réhydratation par voie intraveineuse et un traitement par métronidazole ou vancomycine par voie orale.

b- L'INR : Pour évaluer l'effet d'un traitement anticoagulant par antivitamine K, on utilise le temps de Quick. Le temps de Quick est le temps de coagulation d'un plasma appauvri en plaquettes, citraté et recalciifié, en présence de thromboplastine. Le résultat de ce test est généralement exprimé en pourcentage par rapport au temps de Quick d'un plasma témoin normal et est alors appelé taux de prothrombine, terme impropre puisque ce test n'explore pas que le taux de prothrombine proprement dit. Afin d'éviter les variations des résultats en fonction de la nature et de la sensibilité des réactifs commerciaux, différents organismes internationaux ont adopté une thromboplastine de référence et ont incité à ce que les résultats soient exprimés sous la forme d'un index : l'International Normalized Ratio ou INR. Ce nouveau mode d'expression permet une meilleure comparaison des résultats d'un jour à l'autre et d'un laboratoire à l'autre. Il permet aussi de mettre plus précisément en application les enseignements des essais cliniques (27).

Extrait de la documentation CEDIM

1- "Amoxicillin" In : "Martindale The complete drug reference" 34th ed, the Pharmaceutical Press, London 2005 : 155-157.

2- "Clamoxyl" 1g pour une utilisation spécifique" *Rev Prescrire* 1990 ; **10** (102) : 508-509.

3- "L'otite moyenne aiguë chez l'enfant, cinquième partie : contre l'otite, l'amoxicilline reste l'antibiotique de référence" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (238) : 273-278.

4- "Traitement initial d'une otite moyenne aiguë chez l'enfant : les propositions de la revue Prescrire" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (238) : 283

5- "Abscess d'origine dentaire : peu de place pour l'antibiothérapie" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (219) : 521-530.

6- "Endocardite infectieuse et gestes buccodentaires : amoxicilline en prévention dans quelques cas" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (273) : 434-440.

7- "ampicillin" In : "Martindale The complete drug reference" 34th ed, the Pharmaceutical Press, London 2005 : 157-158.

8- "Benzylpenicillin" In : "Martindale The complete drug reference" 34th ed, the Pharmaceutical Press, London 2005 : 163-165.

9- "Diagnostic et traitement des angines aiguës, cinquième partie : antibiothérapie de l'angine à streptocoque A : la pénicilline reste la référence" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (252) : 518-525

10- "Pustulose exanthématique aiguë généralisée due à un médicament" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (245) : 840.

11- "16-1-6 Patient sous amoxicilline". *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (278 suppl. interactions médicamenteuses) : 133-134.

12- "Lésions œsophagiennes provoquées par les médicaments" *Rev Prescrire* 1986 ; **6** (53) : 39.

13- "Calculs des voies urinaires dus aux médicaments" *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (207) : 434-437

14- "Colites pseudomembraneuses" *Rev Prescrire* 1992 ; **12** (116) : 133-134.

15- "Antibiotic-associated colitis" In : "Martindale The complete drug reference" 34th ed, the Pharmaceutical Press, London 2005 : 128.

16- "Interactions médicamenteuses : nouveautés 1999" *Rev Prescrire* 1999 ; **19** (196) : 438-441.

17- "Elvorine" *Rev Prescrire* 1993 ; **13** (134) : 573.

18- "Réactions cutanées médicamenteuses au cours de l'infection à HIV" *Rev Prescrire* 1994 ; **14** (140) : 279-280

19- "12-1-1 Des médicaments qui abaissent le seuil convulsivant : risque de crise d'épilepsie". *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (278 suppl. interactions médicamenteuses) : 94.

20- "Augmentin°-Ciblor° : ciblons les prescriptions, ne les augmentons pas !" *Rev Prescrire* 1991 ; **11** (112) : 526.

21- "Clavulanic acid" In : "Martindale The complete drug reference" 34th ed, the Pharmaceutical Press, London 2005 : 193-194.

22- "Les "infections respiratoires basses" de l'enfant" *Rev Prescrire* 1996 ; **16** (167) : 756.

23- "Idées-Forces Prescrire : bronchopneumopathie chronique obstructive" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (275) : 614.

24- "Ciblor° nourrisson 100 mg/ml poudre pour suspension buvable, Ciblor° 250 mg poudre pour suspension buvable en sachets" *Rev Prescrire* 1993 ; **13** (128) : 194-195.

25- "Hépatites dues à l'association amoxicilline+acide clavulanique" *Rev Prescrire*

1991 ; **11** (112) : 536.

26- "Manie sous antibiotiques" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (239) : 351.

27- "INR" *Rev Prescrire* 1992 ; **12** (115) : 87.

Encadré : Amoxicilline + acide clavulanique

Depuis sa commercialisation, les firmes pharmaceutiques ont toujours eu tendance à banaliser l'association amoxicilline + *acide clavulanique* en médecine ambulatoire. L'intérêt théorique de l'association *amoxicilline* + *acide clavulanique* repose sur le constat que des souches de certaines bactéries de la flore nasopharyngée ont acquis des gènes de pénicillinases, enzymes qui hydrolysent les différentes pénicillines. D'où l'hypothèse que son association avec un inhibiteur spécifique des pénicillinases (l'*acide clavulanique*, par exemple) protégerait l'*amoxicilline* de l'hydrolyse. Cependant, les conséquences cliniques de ces hypothèses sont incertaines, et de nombreuses bactéries, résistantes aux pénicillines le sont aussi à l'association *amoxicilline* + *acide clavulanique* (9,20,21).

En médecine ambulatoire, l'association n'est généralement pas meilleure à l'amoxicilline non associée. Dans l'otite moyenne aiguë de l'enfant, on n'a pas de preuve d'un gain d'efficacité par l'ajout d'*acide clavulanique* à l'*amoxicilline* (3).

En cas de pneumopathie, l'association *amoxicilline* + *acide clavulanique* est parfois utile en cas d'échec de l'*amoxicilline* faisant craindre une infection par *Haemophilus influenzae* résistant à l'*amoxicilline*. En cas d'exacerbation d'une bronchite chronique, cette association est une possibilité en 1^{ère} ligne. Elle aide à restaurer la fonction respiratoire (22,23).

Dans le traitement de l'angine aiguë, l'association *amoxicilline* + *acide clavulanique* n'apporte aucun bénéfice clinique démontré (9).

En cas d'infection urinaire chez l'enfant de moins de 30 mois, il n'y a pas d'argument suffisant pour prescrire en première ligne, l'association *amoxicilline* + *acide clavulanique* (24).

Majoration des effets indésirables. L'association *amoxicilline*+*acide clavulanique* est l'antibiotique dont les effets indésirables digestifs sont les plus fréquents, en particulier les diarrhées (20 % à 35 % des enfants traités), parfois sévères. Les autres effets indésirables de cette association sont des vomissements ou des éruptions cutanées ainsi que les effets indésirables graves, communs à tous les antibiotiques : anaphylaxie, angioedème, syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson, colite pseudomembraneuses, pustulose éxanthématique aiguë généralisée, etc. (3,9,10,23).

Des cas d'hépatites de types cholestatiques ou mixtes, parfois fatales ont été imputés à l'association *amoxicilline* + *acide clavulanique*. Cet effet indésirable survient parfois jusqu'à 6 semaines après l'arrêt du traitement. La responsabilité de l'*acide clavulanique*, par un mécanisme immunoallergique, est souvent évoquée, avec un risque d'hépatite 6 fois supérieur lors de l'utilisation de l'association par rapport à une monothérapie par *amoxicilline*. Du fait de cet effet indésirable, cette association ne devrait pas être utilisée en première intention (1,22,25).

Des épisodes maniaques liés à l'association *amoxicilline* + *acide clavulanique* ont aussi été rapportés (26).

ANGINE AIGUË (1^{ÈRE} PARTIE)

L'angine encore appelée amygdalite est la survenue d'une douleur de l'oropharynx rendant la déglutition difficile, avec, à l'examen des signes d'inflammation pharyngée et amygdalienne. L'agent de santé rencontre fréquemment des cas d'angine au cours de sa pratique clinique. Il nous est paru utile de rappeler ici les principales causes de cette affection, comment poser le diagnostic et quels sont les objectifs de sa prise en charge.

GÉNÉRALITÉS, ÉVOLUTION NATURELLE

L'angine aiguë est généralement une maladie bénigne, le plus souvent virale. Quelle que soit son étiologie, elle guérit pratiquement toujours spontanément, avec disparition de la fièvre et des maux de gorge en quelques jours, même en l'absence de traitement antibiotique. Environ 90 % des patients n'ont plus aucun symptôme au bout de 7 jours, en l'absence de tout traitement (1,2).

Les virus les plus souvent en cause sont les rhinovirus, les adénovirus, les virus influenza et para-influenza. Environ 4 % des angines aiguës sont dues au virus de l'herpès et moins de 1 % au virus d'Epstein-Barr. Quand une bactérie est isolée à partir d'un prélèvement de gorge d'un patient ayant une angine aiguë, il s'agit le plus souvent d'un streptocoque bêta-hémolytique du groupe A, (streptocoque A). Cependant, la présence du streptocoque A sur un prélèvement de gorge ne permet pas d'affirmer formellement que la bactérie est la cause des symptômes d'angine aiguë. Les autres causes bactériennes sont très rares, mais sont à évoquer dans certains contextes cliniques : diphtérie, infection gonococcique, chancre syphilitique, angine à germes anaérobies (1,3).

Les complications des angines aiguës surviennent surtout lors d'angines avec présence de streptocoque A. La principale complication à prendre en compte

semble être le risque d'infection locorégionale : environ 10 % des patients présentent une symptomatologie marquée, avec œdème d'une amygdale refoulant la lèvre et exsudat unilatéral, faisant craindre une évolution vers une suppuration pharyngée. Nous n'avons pas trouvé de données épidémiologiques sur les complications graves à distance (rhumatisme articulaire aigu, glomérulonéphrite, PANDAS, etc.) des angines à streptocoque A, mais celles-ci sont encore importantes dans les pays démunis. Les glomérulonéphrites post-streptococciques surviennent en moyenne 10 jours après des infections à streptocoque A, cutanées ou ORL, principalement chez les enfants et les adultes jeunes. Leur incidence mal connue. Ces glomérulonéphrites se compliquent d'insuffisance rénale avec évolution vers une insuffisance rénale terminale (1,4).

CRITÈRES DE DIAGNOSTIC, DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

L'angine aiguë se manifeste par l'apparition soudaine d'une douleur de l'oropharynx rendant la déglutition difficile, avec, à l'examen, des signes d'inflammation pharyngée et amygdalienne, souvent associés à des manifestations générales telles qu'un état fébrile (1).

Les angines à streptocoque A s'accompagnent de signes cliniques évocateurs dont la présence ou l'absence permet de calculer un score diagnostique clinique. Un

point est attribué à chacun des critères cliniques suivants :

- » une température corporelle supérieure ou égale à 38 °C,
- » la présence d'au moins un ganglion cervical antérieur douloureux à l'examen,
- » une atteinte amygdalienne (augmentation de volume ou présence d'un exsudat),
- » l'absence de toux.

Un point est ajouté s'il s'agit d'un enfant de 3 ans à 14 ans ou retranché s'il s'agit d'un adulte âgé d'au moins 45 ans (4,5).

Avec un score à 4 ou 5, la présence de streptocoque A est très probable ; avec un score de moins de 2, sa présence est très peu probable. Dans les autres cas, le recours à un test de diagnostic rapide est utile pour la décision thérapeutique (5).

Les tests de diagnostic rapide ne sont pas disponibles dans les formations sanitaires du Burkina Faso. En cas de doute sur le plan clinique, mieux vaut recourir au laboratoire. Des tests permettent la mise en évidence d'un antigène de paroi du streptocoque A, notamment le test ASLO (1,3).

L'examen microscopique direct d'un prélèvement de gorge est intéressant pour certaines causes rares d'angine (angine à bactéries anaérobies dite angine de Vincent, infection gonococcique, diphtérie). Cet examen a peu d'intérêt dans le cadre du diagnostic du streptocoque A (3).

Parmi les examens biologiques, la

culture de prélèvement de gorge pour déceler la présence de streptocoque A est l'examen biologique le plus performant en cas d'angine aiguë, bien qu'il soit parfois faussement négatif. Il permet d'affirmer la présence du streptocoque A dans le pharynx, mais non que les symptômes sont dus au streptocoque A détecté. C'est un test délicat, dont les résultats ne sont disponibles qu'après 24 à 48 heures. La mise en culture a un intérêt dans certaines situations, par exemple lorsque l'on veut affirmer l'origine streptococcique A de certaines épidémies survenant dans certaines populations. Par ailleurs, l'examen direct au laboratoire et la mise en culture d'un prélèvement de gorge permettent d'identifier d'autres germes qui nécessitent une prise en charge spécifique, parfois urgente : *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae* (1,3).

Le titrage des anticorps antistreptococciques n'a pas d'intérêt pour le diagnostic immédiat de l'angine aiguë à streptocoque A. Ce test permet surtout des diagnostics rétrospectifs (3).

Dans notre contexte tropical et subtropical, la diphtérie est à évoquer devant toute angine à fausses membranes. L'angine diphtérique est peu fébrile, plus ou moins dysphagique. On observe sur les amygdales ou au niveau du pharynx des fausses membranes blanchâtres ou grisâtres, très adhérentes et asymétriques, bordées d'une zone inflammatoire (6).

La mononucléose infectieuse commence souvent par des maux de tête, des sensations de malaise et de la fatigue. Au bout de 3 à 5 jours, surviennent une fièvre atteignant parfois 39,5 °C durant 1 à 2 semaines avant de diminuer progressivement, une pharyngite douloureuse durant 5 à 10 jours et une adénopathie se manifestant par un ganglion unique ferme et modérément sensible, de

localisation cervicale, mais aussi axillaire, épitrochléenne, inguinale, voire médiastinale et mésentérique. Une splénomégalie est présente chez environ un patient sur deux, pendant la deuxième semaine et la troisième semaine de la maladie. De nombreux autres symptômes sont éventuellement présents. La présence de ce tableau clinique, d'une lymphocytose atypique et la présence d'anticorps hétérophiles aident à affirmer le diagnostic de mononucléose infectieuse (7).

OBJECTIFS DE LA PRISE EN CHARGE, CRITÈRES D'INTERVENTION

Les objectifs du traitement d'une angine aiguë sont multiples :

- en premier lieu, soulager la symptomatologie locale et générale (fièvre, myalgies, arthralgies, etc.) ;
- accélérer la guérison de l'infection en cours, si un traitement ayant une balance bénéfices-risques favorable est disponible ;
- réduire le risque de complications locorégionales et à distance ;
- limiter les risques de récurrences ;
- limiter les risques de contagion vis-à-vis de l'entourage (2).

La plupart des angines aiguës sont dues à une infection virale qui ne justifie pas d'antibiothérapie. La présence de streptocoque A sur un prélèvement de gorge ou par culture ne suffit pas non plus à justifier à elle seule une antibiothérapie. L'élimination du streptocoque A dans la gorge, au décours d'une angine aiguë, ne paraît pas être en soi un objectif du traitement de l'angine aiguë à streptocoque A (4).

Que l'angine soit d'origine virale ou à streptocoque A, une antibiothérapie d'emblée n'apporte pas de bénéfice clinique lorsque la symptomatologie est peu marquée. Pour les angines "tout venant", conseiller aux patients de différer l'antibiothérapie diminue d'environ 85 % l'utilisation des antibiotiques, sans conséquence clinique néfaste. Chez les enfants ayant une angine à

streptocoque A, différer l'antibiothérapie a pour seul inconvénient de prolonger les maux de gorge pour la moitié d'entre eux, mais évite une récurrence pour environ 1 enfant sur 5. Cette stratégie diminue fortement l'utilisation des antibiotiques, limite la survenue de leurs effets indésirables individuels et leurs conséquences sur l'écologie bactérienne (4,5).

Une autre stratégie alliant score diagnostique clinique et test de diagnostic rapide du streptocoque A en cas de score intermédiaire (score de 2 à 3) conduit à traiter par antibiotique environ 30 % des angines aiguës tout venant, notamment tous les enfants ayant du streptocoque A. Elle conduit par ailleurs à ne pas traiter un quart des adultes ayant un streptocoque A (4).

Lorsque la symptomatologie est sévère, l'origine streptococcique A est probable. L'antibiothérapie immédiate permet de réduire la durée des symptômes d'environ 1 à 2 jours. Cette efficacité a été démontrée avec une antibiothérapie orale de 7 jours mais pas avec une antibiothérapie de 3 jours (5).

Il est plus prudent d'instaurer une antibiothérapie d'emblée lorsque les signes cliniques semblent indiquer une évolution vers une complication locorégionale, notamment en cas d'augmentation de volume unilatérale d'une amygdale avec exsudat et œdème, refoulant la luette sur le côté (5).

L'antibiothérapie ne diminue pas le risque de glomérulonéphrite aiguë (4).

Hors institution, l'antibiothérapie des angines aiguës ne diminue pas le risque de contagion autour des patients. L'environnement et les conditions de vie (enfants scolarisés ou vivant en groupe, adultes au contact de ces enfants) sont à prendre en compte pour proposer une antibiothérapie systématique des angines aiguës à streptocoque A survenant en collectivité, afin de

limiter la contagion (4).

Dans le prochain numéro, nous verrons la 2^{ème} partie consacrée aux traitements : leur choix, les critères de surveillance, les contre-indications, les effets indésirables ; ainsi que les interactions et les situations particulières ■

LDC

Extrait de la Documentation CEDIM

1- "Diagnostic et traitement des angines aiguës. Première et deuxième parties. Les angines aiguës à streptocoque A : les complications sont rares" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (251) : 440-443.

2- "Diagnostic et traitement des angines aiguës. Troisième partie. Soulager les symptômes d'angine aiguë : d'abord un antalgique et des moyens non médicamenteux" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (251) : 443-449.

3- "Diagnostic et traitement des angines aiguës. Deuxième partie. Angines aiguës : diagnostic biologique du streptocoque A. Tests de diagnostic rapide : une aide en cas de doute clinique" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (234) : 831-839 + Précisions et corrections **23** (235) : Il de couv.

4- "Diagnostic et traitement des angines aiguës. Quatrième partie. Antibiotique pour les angines à streptocoque A sévères" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (252) : 512-518.

5- "Diagnostic et traitement des angines aiguës. Cinquième partie. Antibiothérapie de l'angine à streptocoque A : la pénicilline reste la référence" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (252) : 518-525.

6- "Faire face à un cas de diphtérie" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (220) : 617-618.

7- "Les infections à virus d'Epstein-Barr : mononucléose infectieuse entre autres" *Rev Prescrire* 1994 ; **14** (139) : 233-235.

PIEDS DIABÉTIQUES : LE CONSEIL À L'OFFICINE

Monsieur A. est diabétique depuis de nombreuses années. Il se présente en officine et demande un coricide. Quels conseils lui donnez-vous ?

Un coricide est un médicament utilisé pour lutter contre les cors. Les "cors" sont des callosités dures qui siègent généralement au-dessus d'une articulation et qui se caractérisent par un épaissement de l'épiderme qui s'enfonce dans le derme en formant la "racine" du cor.

Réduire les risques de lésions graves des pieds chez les patients diabétiques à risque.

Dans le contexte du Burkina Faso, la plupart des diabétiques peut être considérée comme un patient à risque. Devant une telle situation, repérer et éduquer spécifiquement ces patients réduit la fréquence des lésions cutanées ulcérées et des amputations. Voici les conseils efficaces à donner :

- N'oubliez pas de dire que vous êtes diabétique au pédicure, au médecin et au pharmacien.
- Ne soignez pas vous-même les cors ou les durillons, car le risque d'inflammation, d'ulcération et d'infection est important. Demandez conseil à votre médecin ou votre infirmier (ère).
- Choisissez des chaussures confortables et ne serrant pas quand vous les achetez. N'utilisez que des chaussettes en coton.
- Ne fumez pas (essentiel, car fumer accentue l'ischémie distale).
- Demandez à votre médecin de vous préciser si vous avez ou non une neuropathie ou une artériopathie périphérique liée au diabète (pour savoir si vous êtes un patient à risque)
- Lavez-vous les pieds et les orteils quotidiennement, et séchez-les soigneusement, surtout entre les orteils, afin d'éviter la macération de la peau.
- Examinez quotidiennement vos pieds à la recherche d'éventuelles

ampoules, ou zones d'infections. Consultez votre médecin dans les 24 heures qui suivent la découverte de toute plaie du pied, même minime.

- Évitez de soumettre vos pieds à des températures extrêmes. Méfiez-vous du béton brûlant par exemple.
- Ne marchez pas pieds nus, en raison du danger que représentent les objets tombés à terre.
- Examinez tous les jours vos chaussures à la recherche d'objets qui s'y seraient introduits, ou d'autres problèmes qui pourraient abîmer vos pieds.

Chez certains diabétiques, la gravité des lésions cutanées ulcérées des pieds tient à leur évolution possible vers la gangrène, qui peut conduire à une amputation.

Patients diabétiques à risques. Le risque de lésion cutanée ulcérée des pieds augmente avec l'âge, avec l'ancienneté du diabète, et avec un mauvais équilibre glycémique. Les diabétiques les plus à risque de lésion cutanée ulcérée des pieds et d'amputation sont ceux atteints d'une neuropathie diabétique et/ou d'une artériopathie périphérique des membres inférieurs, deux complications du diabète.

La neuropathie diabétique périphérique provoque une diminution de la sensibilité des pieds rarement perceptible par le patient lui-même. De ce fait, les patients ne perçoivent pas la douleur liée à des traumatismes, tels qu'un caillou dans une chaussure, une brûlure, etc., ce qui peut conduire à la constitution d'une ulcération cutanée.

Suite page 29

LES SITES WEB DES AGENCES DU MÉDICAMENT (SUITE)

Nous poursuivons dans ce numéro, la description des sites web ayant une importance capitale dans le domaine du médicament. Le site de l'agence européenne des produits de santé ainsi que le site du Secrétariat d'État américain aux médicaments et produits alimentaires sont ciblés. Nous les avons parcouru récemment et mis à jour les informations.

Agence européenne des produits de santé
The European Agency for the Evaluation of Medicinal products (EMA).
<http://www.emea.eu.int/>

L'Agence européenne des médicaments, anciennement appelée Agence pour l'Évaluation des médicaments, a pour mission générale l'évaluation scientifique de la qualité, de l'efficacité et des effets indésirables des médicaments à usage humain ou animal en Europe.

Site créé en 1995, en anglais (certains documents sont disponibles en vingt langues), Accès gratuit, sans mot de passe.

RAISONS DE NOTRE SÉLECTION

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a pour missions principales :

- 31 la coordination de l'évaluation scientifique des médicaments (procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché européen) et la saisine pour arbitrage scientifique de désaccords en matière de reconnaissance mutuelle des autorisations nationales de mise sur le marché (procédure européenne décentralisée),
- 31 la coordination des activités liées à la pharmacovigilance à l'échelon européen,
- 31 la coordination des activités

d'inspection dans le domaine industriel du médicament, notamment celles en rapport avec la vérification du respect des Bonnes pratiques de fabrication (BPF), des Bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et des Bonnes pratiques cliniques (BPC).

En outre, elle est chargée d'une mission de conseil scientifique dans la conduite des études pré-cliniques et des essais thérapeutiques.

LES SERVICES FOURNIS

Les rapports publics européens d'évaluation (EPARs) des médicaments ayant reçu une autorisation de mise sur le marché communautaire par la procédure centralisée sont mis à disposition du public, ainsi que leurs révisions successives. La partie administrative (RCP, notice, étiquetage) est copieuse. La discussion scientifique, les étapes suivies dans l'évaluation en vue de la mise sur le marché et, le cas échéant, les étapes suivies dans l'évaluation après autorisation, sont décrites de façon succincte et ne sont disponibles qu'en anglais.

Les avis du CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), l'équivalent d'une commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM) sur les demandes initiales d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain, sont rendus publics, dans une forme résumée, le jour où l'avis a été formulé par cette

commission, puis remplacés par le rapport public européen d'évaluation (EPAR) élaboré par le CHMP, après accord ou refus de l'autorisation de mise sur le marché par la Commission européenne. Depuis janvier 2005, un résumé des avis du CHMP est également publié pour les extensions ou les retraits d'indications, ainsi que les changements majeurs relatifs aux contre-indications.

LES LIMITES

Les rapports scientifiques relatifs aux autorisations par reconnaissance mutuelle, qui sont élaborés par les agences nationales des États membres, ne sont pas mis en ligne sur le site de l'EMA. Environ 5 794 médicaments ayant fait l'objet d'une procédure décentralisée (concernant soit une procédure initiale d'AMM par reconnaissance mutuelle, soit une procédure de modification d'autorisation postérieure à une mise sur le marché) sont listés ailleurs, sur un autre site (European Product Index, <http://mri.medagencies.com/prodidx/>).

Il n'existe, sur le site même de l'EMA, aucun lien hypertexte pointant vers les rapports d'évaluation ou les RCP produits par les quinze pays dans le cadre de leurs autorisations de mise sur le marché nationales.

Les rapports scientifiques (EPARs) relatifs aux autorisations

centralisées ayant obtenu un avis favorable sont en ligne, mais sous une forme résumée. Les références bibliographiques des essais cliniques publiés sur lesquels s'appuient la discussion scientifique ne sont en général pas citées dans les EPARs. Les textes révisés sont mis en ligne, mais sans signalement clair des passages effectivement révisés. Il n'y a pas de récapitulatif de l'état d'avancement des essais post-AMM demandés aux firmes par l'EMA.

La transparence s'avère très superficielle. La version 2005 du code de conduite de l'EMA insiste toujours avec force sur le fait que l'ensemble des connaissances qu'une personne travaillant pour l'Agence acquiert dans le cadre de son travail doit rester hautement confidentiel. Les membres du conseil d'administration, les membres des commissions et les experts s'engagent par écrit et sont tenus, leur vie durant, à la plus grande discrétion. Aucun compte rendu détaillé des réunions du CHMP n'est disponible. La récente réglementation européenne sur le médicament prévoit plus de transparence de la part de l'EMA. Deux progrès récents sont à signaler : les signalements des demandes d'AMM déposées (et les indications correspondantes) pour les médicaments orphelins ; des procédures de reconnaissance mutuelle en cours pour les nouvelles substances.

La pharmacovigilance ne figure qu'à dose homéopathique. En 2004, l'EMA n'a mis en ligne que 5 communiqués concernant la sécurité de médicaments déjà commercialisés en Europe ("Product safety announcements") et n'a retiré l'autorisation d'aucun médicament ("Market authorisation withdrawals"). Les sujets de pharmacovigilance débattus à l'EMA, ainsi que les comptes rendus des réunions relatives aux effets indésirables des

médicaments ne sont pas rendus publics. Les révisions des rapports publics européens d'évaluation (EPARs), qui concernent les médicaments du marché communautaire, ne sont pas individualisées lorsqu'elles sont consécutives à de nouvelles données de pharmacovigilance. L'EMA n'a pas, à ce jour, de mission concernant les dispositifs médicaux et la matériovigilance.

Informations vérifiées le 28 mai 2007

FDA - Food and Drug Administration <http://www.fda.gov>

Agence fédérale publique américaine chargée de la sécurité pour la santé publique des aliments, médicaments, dispositifs médicaux, cosmétiques, appareils émetteurs de radiations et produits vétérinaires mis sur le marché américain.

Site créé en 1995, en anglais, accès gratuit, sans mot de passe.

RAISONS DE NOTRE SÉLECTION

La FDA évalue les bénéfices et les risques des produits de santé (médicaments d'origine chimique ou biologique, dispositifs médicaux, tests de dépistage, etc.) et veille à la sécurité des aliments, des plantes médicinales et de certains produits de consommation courante présentant un risque potentiel pour la santé (téléphones portables, fours à micro-ondes etc.). Les principaux départements de la FDA ont chacun leur propre site sur le serveur de l'Agence. Les points forts La page d'accueil offre à chaque visiteur la possibilité d'accéder rapidement à ce qui l'intéresse, grâce à six entrées principales distinctes :

³¹ par type de publics : consommateurs, patients,

professionnels de santé, industriels, journalistes, femmes, personnes âgées, enfants, hispanophones, etc. ("Information for :")

- par publication ("Reference room")
- par nouveauté : communiqués de presse, alertes, autorisations de mise sur le marché ("FDA news")
- par type de produits couverts par l'Agence : aliments, médicaments, dispositifs médicaux, etc. ("Products FDA regulate")
- par type d'activités : essais cliniques, comités, vigilances, international, etc. ("FDA activities")
- par manière de contacter la FDA : pour signaler un incident, demander un document public, etc. ("Let us hear from you")
- Le Centre for Drug Evaluation and Research (CDER) est responsable de l'évaluation des médicaments en termes de qualité de fabrication, d'efficacité, de sécurité, de notices d'information, et délivre (ou refuse) les autorisations de mise sur le marché américain. Plusieurs bureaux distincts composent le CDER, reflétant l'étendue de ses responsabilités (vérification de la publicité, médicaments génériques, médicaments grand public, médicaments agissant sur le système endocrinien et le métabolisme, etc.). Le CDER a sa propre page d'accueil : <http://www.fda.gov/cder/index.html>.

Le Centre for Biologics Evaluation and Research (CBER) est chargé d'évaluer l'efficacité et la sécurité des produits thérapeutiques d'origine microbiologique, végétale, animale ou humaine tels le sang et les produits sanguins, les vaccins, les allergènes, etc. Les tests diagnostiques permettant d'identifier les agents infectieux sont également du ressort du CBER. Ce Centre a sa propre page d'accueil : <http://www.fda.gov/cber/index.html>. Pour les médicaments d'origine biologiques n'appartenant pas à cette liste, par exemple ceux fabriqués par biotechniques, il convient de se reporter au CDER.

Le Center for Devices and Radiological Health (CDRH) est chargé de l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des dispositifs médicaux (prothèses et orthèses, lecteurs de glycémie, robots chirurgicaux, etc.), ainsi que de l'innocuité des produits émettant des radiations (four à micro-ondes, écrans vidéos, téléphones cellulaires, équipements radiologiques, etc.). Le CDRH a sa propre page d'accueil : <http://www.fda.gov/cdrh/index.html>. Les données américaines de matériovigilance, incluant les alertes publiques, y sont rassemblées dans la rubrique "Postmarket issues".

MedWatch [voir fiche MedWatch], département transversal de la FDA chargé de la pharmacovigilance et de la matériovigilance, a sa propre page d'accueil : <http://www.fda.gov/medwatch/index.html>.

Le Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN) a pour mission de veiller à la sécurité sanitaire de la nourriture consommée par la population américaine (à l'exception de la viande, de la volaille et des œufs dont le contrôle dépend des autorités agricoles américaines). La prévention des toxi-infections alimentaires ("foodborne illness") est l'un de ses objectifs principaux. Mais le CFSAN est également chargé de la sécurité des compléments nutritionnels et des additifs alimentaires, des laits en poudre destinés aux enfants et autres aliments utilisés en thérapeutique humaine. Les cosmétiques sont également de son ressort. Ce Centre a engagé une lutte contre la publicité mensongère observée fréquemment sur internet et concernant notamment la vente en ligne de suppléments nutritionnels. Le CFSAN a sa propre page d'accueil : <http://vm.cfsan.fda.gov>. Les limites Le site de la FDA constitue une des sources d'information les plus importantes sur le médicament dans

le monde, et aucun autre site d'agence du médicament ne l'égale.

Cependant, l'année 1992 a marqué un tournant dans le mode de fonctionnement interne de la FDA, lorsque le Sénat et le Gouvernement américain ont exigé que la FDA délivre plus rapidement (en un an maximum) ses autorisations de mises sur le marché (AMM) pour les médicaments indiqués dans des pathologies "graves" (sans que ce vague qualificatif ne reçoive de définition plus précise). En sept ans, le nombre de nouvelles substances ayant reçu le feu vert de la FDA a presque doublé. Les spécialistes chargés d'expertiser les demandes d'AMM sont tenus d'assimiler le même volume de données chimiques, biologiques et cliniques en un temps réduit pratiquement de moitié. Selon de nombreux observateurs, cette nouvelle politique de fonctionnement de l'Agence va de pair avec la mise sur le marché d'un nombre croissant de médicaments aux bénéfices incertains ou mal évalués sur le plan des risques. Les pressions politico-industrielles pesant sur la FDA, et sa dépendance vis-à-vis des redevances industrielles pour traiter les dossiers, mettent la FDA en porte à faux quant à sa mission affichée, qui est de protéger la population américaine en s'assurant de l'efficacité et de l'innocuité de tous les médicaments soumis par les industriels.

Malgré la quantité importante de documents mis en ligne, l'exhaustivité de certaines rubriques peut faire défaut. Par exemple, pour ce qui concerne les médicaments, le site ne présente pas systématiquement un rapport d'évaluation (alias "review") notamment pour les nouvelles indications. Et des rapports d'évaluation peuvent apparaître plusieurs mois après la commercialisation d'une spécialité, sans avertissement spécifique dans

la rubrique "FDA News".

Informations vérifiées le 28/05/07

Suite de la page 26

L'artériopathie des membres inférieurs provoque une ischémie distale, source de difficultés de cicatrisation des lésions des pieds, notamment par défaut d'oxygénation des tissus. Le risque de lésion cutanée ulcérée des pieds augmente si les pieds sont déformés ou porteurs de callosités. Le risque de récurrence est très élevé en cas d'antécédent de lésion cutanée ulcérée d'un pied.

Glossaire

Lésion cutanée ulcérée : lésion comportant une rupture de la barrière cutanée, quelle qu'en soit l'origine.

Neuropathie diabétique : atteinte des nerfs périphériques liée au diabète.

Artériopathie périphérique : affection des artères des membres entraînant des troubles de la circulation du sang oxygéné.

Ischémie distale : manque d'oxygénation au niveau des extrémités.

Callosités : elles apparaissent, du fait de la compression ou du frottement des tissus entre une chaussure étroite et l'os sous-jacent. Les callosités regroupent le cor, le durillon, l'oignon, l'œil de perdrix, etc. elles augmentent de façon considérable les pressions locales, et exposent à la survenue d'une lésion ulcérée sur la zone concernée.

Pour en savoir plus

"Diabète : prévenir les lésions graves des pieds" *Rev Prescrire* 2001 ; 21 (215) : 204-213.

MALADIES NÉGLIGÉES, MALADIES RARES, MÉDICAMENTS ORPHELINS

Ces derniers temps, on parle de “maladies tropicales négligées” dans les média grand public du Burkina Faso. Nous avons certainement vu des politiques prendre part au débat. Beaucoup de soignants ne semblent pas tout à fait au diapason de l'évènement. D'autres nous ont interpellé pour mieux comprendre le concept. Dans ce texte, nous essayons de clarifier les termes de “maladie négligée”, “maladie rare”, et “médicament orphelin”.

Les maladies négligées sont celles qui frappent presque exclusivement les populations démunies des pays en développement. Même si une infime partie de la population des pays riches est touchée par ces maladies, les efforts de recherche et développement entrepris pour traiter ces maladies sont faibles, en raison de la non rentabilité économique de ce programme industriel.

Les maladies tropicales négligées touchent environ un milliard de gens, principalement des populations pauvres qui vivent dans des régions tropicale ou subtropicale. Les cas sont souvent regroupés géographiquement et il est fréquent qu'une même personne contracte plusieurs infections ou soit touchée par plusieurs parasites. Plus de 70 % des pays et territoires qui notifient la présence de maladies tropicales négligées ont des revenus faibles ou intermédiaires.

Environ quatorze millions de personnes meurent chaque année d'une maladie infectieuse ou parasitaire, faute de recherche et développement de la part de l'industrie pharmaceutique. À peine 10 % de la recherche médicale mondiale est aujourd'hui consacrée aux maladies qui concernent 90 % de la morbidité mondiale.

Les personnes qui souffrent de maladies tropicales négligées, parce qu'elles n'ont pas un pouvoir

politique important, ne constituent pas une priorité pour la santé publique. En outre, faute de statistiques fiables en raison de noms compliqués, il est difficile de faire mieux connaître ces maladies au grand public. 14 maladies sont principalement citées par l'organisation mondiale de la santé : le choléra, les maladies diarrhéiques endémiques, la dengue, la dracunculose (maladie du ver de Guinée), la filariose lymphatique, les helminthiases (nématodose, ankylostomiase et trichurose), la leishmaniose, la lèpre, la maladie de Chagas, l'onchocercose, la schistosomiase, le trachome, tréponématoses endémiques (pian, caraté, syphilis endémique), la trypanosomiase humaine africaine (maladie du sommeil) et l'ulcère de Buruli.

Ces populations non solvables sont-elles pour autant négligeables ? Pour certaines maladies, des médicaments efficaces existent ! Mais ils coûtent trop cher. Souvent, ce sont des médicaments anciens, inventés dans les années 1930, 1940 ou 1950 pour soigner les populations blanches dans les colonies ou les soldats... Ils ont de nombreux effets indésirables et sont difficiles à produire. À tel point que les industriels menacent régulièrement d'arrêter leur production. Certains sont de moins en moins efficaces avec l'apparition de résistances. Mais la recherche de nouveaux médicaments, mieux tolérés, plus efficaces et surtout moins chers, est quasi inexistante.

Cette négligence n'est pas due à un manque de savoir des scientifiques. Elle résulte d'une incapacité du marché et des politiques de santé publique à promouvoir le développement et la production de médicaments pour les maladies négligées.

Alors qu'un habitant de la planète sur six est atteint de maladies tropicales négligées, moins de 1 % (13 exactement) des quelques 1 393 médicaments homologués entre 1975 et 1999 étaient destinés au traitement des maladies tropicales.

LES MALADIES RARES

À coté de cette notion de maladies négligées, il y a “les maladies rares”.

Les maladies dites rares sont celles qui touchent un nombre restreint de personnes au regard de la population générale. Le seuil admis en Europe est d'une personne atteinte sur 2 000.

Le statut de maladie rare peut être instable. Pendant plusieurs dizaines d'années, le Sida a été une maladie rarissime, puis rare, maintenant fréquente dans certaines populations. Une maladie génétique ou une maladie virale peut être rare dans une région et fréquente dans une autre. La lèpre est une maladie rare en France, mais fréquente en Afrique centrale. La thalassémie, une anémie

d'origine génétique, est rare dans le Nord de l'Europe, alors qu'elle est fréquente autour du bassin méditerranéen. Les exemples sont innombrables. Il y a également des maladies fréquentes qui ont des variantes rares.

Combien y a-t-il de maladies rares ?

Les maladies rares se comptent certainement par milliers. À l'heure actuelle, on en a déjà dénombré 6 000 à 7 000 et 5 nouvelles maladies rares sont décrites chaque semaine dans la littérature médicale. Le nombre des maladies rares dépend aussi de la précision de la définition de ce qu'est une maladie. Jusqu'à présent, en médecine, une maladie était définie comme une altération de l'état de santé, se présentant en une configuration unique de symptômes dont le traitement est unique. Que la configuration soit considérée comme unique, dépend de la finesse d'analyse de l'homme et de la science. Plus celle-ci est fine, plus on perçoit de nuances. Il se peut que toutes les maladies fréquentes se décomposent, dans quelques années, en plusieurs dizaines ou centaines de maladies rares.

Quelles sont les caractéristiques des maladies rares ?

Les maladies rares sont souvent des maladies, chroniques, évolutives où le pronostic vital est souvent en jeu. L'atteinte peut être visible dès la naissance ou l'enfance, comme par exemple pour l'amyotrophie spinale infantile, la neurofibromatose, l'ostéogénèse imparfaite, les chondrodysplasies ou le syndrome de Rett. Cependant plus de 50 % des maladies rares apparaissent à l'âge adulte, comme la chorée de Huntington, la maladie de Crohn, la maladie de Charcot-Marie-Tooth, la sclérose latérale amyotrophique, le sarcome de Kaposi ou le cancer de la thyroïde. Les maladies rares souffrent d'un déficit de connaissances médicales et scientifiques. Longtemps ignorées des médecins, des chercheurs et des politiques, il n'existait pas de politique de recherche les

concernant, jusqu'à un passé très récent. Pour la plupart d'entre elles il n'existe pas de traitement curatif, mais des soins appropriés peuvent améliorer la qualité de vie et prolonger la durée de vie. Des progrès spectaculaires ont déjà été accomplis pour certaines maladies, montrant bien qu'il ne faut pas baisser les bras mais au contraire poursuivre et intensifier l'effort de recherche et de solidarité sociale.

Dans la réalité des choses, et pour l'instant, les maladies rares et les maladies tropicales négligées ont un destin commun : pas ou peu de programme de recherche et développement de médicament en raison de l'absence de rentabilité économique d'une telle aventure industrielle.

LE MÉDICAMENT ORPHELIN

Les médicaments dits 'orphelins' sont destinés au traitement de maladies qui sont si rares que les promoteurs sont peu disposés à les développer dans les conditions de commercialisation habituelles.

Le médicament orphelin se définit comme un médicament non développé par l'industrie pharmaceutique pour des raisons de rentabilité mais qui répond à un besoin de santé publique.

Concrètement, trois cas peuvent se présenter :

1. Les produits destinés au traitement des maladies rares :

Ils sont conçus pour traiter des patients atteints de maladies très graves, pour lesquelles il n'existe pas encore de traitement, du moins satisfaisant. Ces maladies n'affectent qu'une très faible proportion de la population (moins d'une personne sur 2 000 en Europe), le plus souvent dès la naissance ou l'enfance. Il y aurait actuellement dans le monde environ quatre à cinq mille maladies rares pour lesquelles il n'existe pas de traitement : 25 à 30 millions de

personnes seraient concernées par ces maladies en Europe.

2. Les produits retirés du marché pour des raisons économiques ou thérapeutiques :

Par exemple, on peut citer le cas de la thalidomide très utilisée comme hypnotique il y a quelques années, puis retiré du marché en raison de la découverte d'un puissant effet tératogène (provoquant des malformations fœtales). Ce médicament aurait démontré des propriétés anti-inflammatoire et immunomodulatrice très intéressantes dans des maladies telles que la lèpre ou le lupus érythémateux, maladies pour lesquelles il n'existe aucun autre traitement satisfaisant.

3. Les produits non développés :

- soit parce qu'ils sont issus d'un processus de recherche non brevetable ;
- soit parce qu'ils concernent des marchés importants mais non solvables.

Pour en savoir plus

<http://www.orpha.net>

"Presque plus de recherche pour les maladies "négligées". *Rev Prescrire* 2004 ; 24 (264) (suppl.) : 895-896.

http://www.who.int/features/factfiles/neglected_tropical_diseases/fr/index.html

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

- Revue Prescrire **27** (280, 281, 282)
- Prescrire international **16** (88)
- Prescrire international index 2002-2006 (suppl. n° 88).
- Actualités Pharmaceutiques : **2006** (459, 460).
- Annals of Internal Medicine : **146** (1, 2, 3, 4).
- British Medical Journal (BMJ) : **334** (7586/ 88/ 89/ 90/ 91/ 92/93).
- Health Policy and Planning : **22** (1)
- Hépto-gastro : **14** (2, n° spécial)
- Lancet : **368** (9543) ; **369** (9552/ 58/ 60/ 61/62/ 63/ 64/ 65/66)
- Médecine Thérapeutique : **12** (4).
- New England Journal of Medicine : **356** (5, 7, 8, 9, 10, 11,12, 13).
- Presse médicale : **36** (2 (1,2), 3 (1,2)).
- Revue du praticien : monographie : **57** (1, 2, 3, 4).
- Revue médicale Suisse : **2007** (93, 95, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103).
- Thérapie : **61** (6).
- Les Nouvelles pharmaceutiques **394** (avril 2007).
- Folia pharmacotherapeutica **34** (3).

Les ouvrages

- Vidal 2007 papier + cd Vidal
- *Édition du Vidal*
- Martindale 34th cd rom
- *Pharmaceutica Press, London*
- Pharmacognosie phytochimie - Plantes médicinales 3^{ème} édition. *Jean Bruneton.*
- *Tec and Doc*
- Drugs in pregnancy and lactations 7th Ed 2005. *GG Briggs, RK Freemann, SJ Yaffe/ Lippincott*
- Manson's tropical diseases 21st Ed 2002. *Gordon C Cook - A Zumla SAUNDER WB*
- Pharmacopée européenne
- Édition 2005 avec mise à jour 5.0 + 5.1 + 5.2 version française *Conseil d'Europe*
- Physician's desk reference with cd-rom. *Thomson PDR*
- Dictionnaire F-A/A-F des termes de médecine 5^{ème} édition. *Legarnier and Delamare/ Maloine*
- Control of communicable diseases manual
- *David L Heymann/ALPHA; WHO*

LES ENQUÊTES DU CEDIM

Pour mieux comprendre les besoins de ses lecteurs, afin d'améliorer la qualité de ses prestations, le CEDIM mène des enquêtes dans

les formations sanitaires des différents districts du pays. Ces enquêtes permettent de discuter avec les directeurs régionaux de la santé, les médecins-chefs de district, les pharmaciens, ainsi que le personnel paramédical des centres de santé pour mieux adapter le contenu du bulletin. Au cours de ces discussions nous évaluons la distribution du bulletin dans les formations sanitaires, la lecture du bulletin par les agents ainsi que le contenu du bulletin. Ces sorties nous rapportent des renseignements précieux pour (re) dresser le cap. C'est l'occasion de remercier tous les acteurs qui ont reçu nos agents. Pour les districts qui ne nous ont pas encore reçu, nous sommes en route.

Nous savons que toutes les rubriques intéressent nos lecteurs et nous avons prévus dans notre planning des numéros, des articles pour répondre aux préoccupations des enquêtés.

Nous rappelons que la Lettre du CEDIM est un bulletin national. Il est écrit pour l'ensemble des soignants mais aussi pour les décideurs. Il doit trouver un juste équilibre entre les besoins de l'infirmier, du médecin, du pharmacien, du préparateur en pharmacie, etc. Nous nous excusons si certains textes sont spécifiques à une catégorie de soignants.