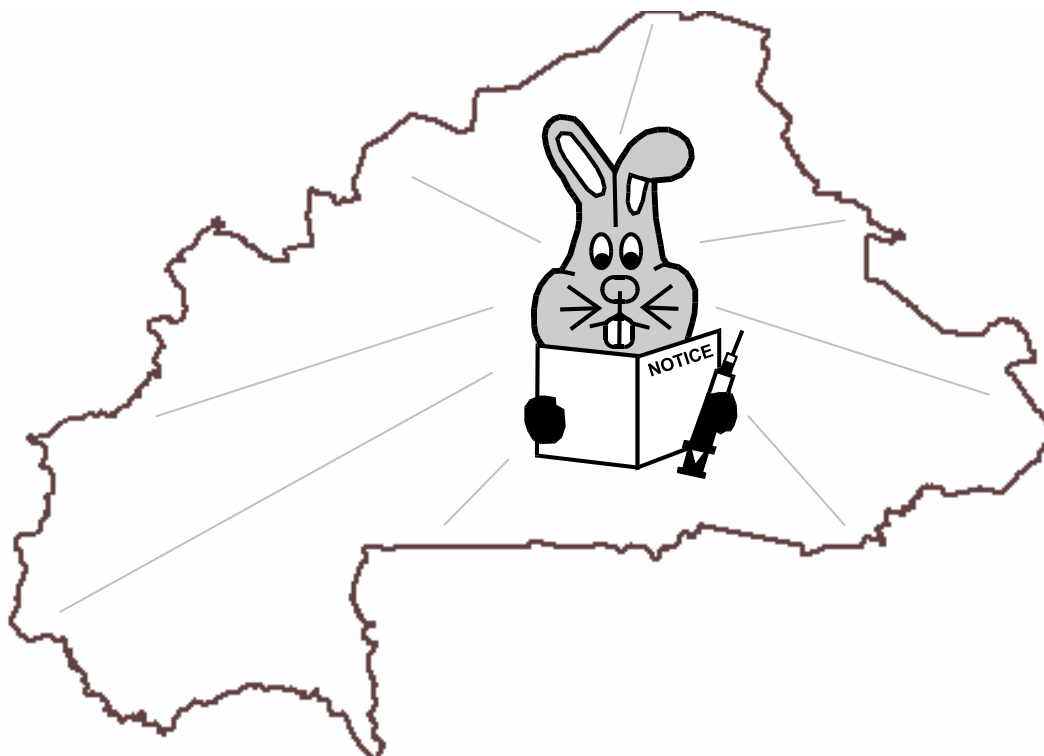


La Lettre du CEDIM

Bulletin d'information pharmacothérapeutique du Burkina Faso

10^{ème} année Volume 8 ♦ N° 23 - Mars 2005



ACTUALITES

Contrôle de qualité post-marketing de médicaments au Burkina Faso : des résultats satisfaisants ♦ Liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS, Les changements ♦ Une brève histoire d'antirétroviraux ♦ Sida : non à l'OMC

DOSSIER

La prise en charge de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale

PHARMACOTHERAPIE

La thérapeutique anti-rétrovirale : le point sur les médicaments disponibles, les recommandations internationales, les difficultés actuelles et les perspectives de prise en charge au Burkina Faso

Institutions collaboratrices :

Istituto di Ricerche Farmacologiche
"Mario Negri" via Eritrea, 62.
20157 Milan - Italie

La revue Prescrire
83, Bd Voltaire
Paris Cedex 11 – France

L'Organisation Mondiale
de la Santé

La lettre du CEDIM, 10^{ème} année Vol. 8 ♦ N° 23, Mars 2005
Publication trimestrielle du Centre de Documentation et d'Information sur le Médicament (CEDIM), Ministère de la Santé.
03 B.P. 7009 Ouagadougou 03, Burkina Faso – Tél. : (226) 50 32 46 59 - Email : cedim@cenatrin.bf

EDITORIAL

10 années de promotion de l'usage rationnel des médicaments au Burkina Faso3

ACTUALITES

Contrôle de qualité post-marketing de médicaments au Burkina Faso : des résultats satisfaisants5

Liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS (Révision 2003). Les changements apportés7

Une brève histoire d'antirétroviraux8

Sida : non à l'OMC9

DOSSIER

La prise en charge de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale 10

PHARMACOTHERAPEUTIQUE

La thérapeutique anti-rétrovirale : le point sur les médicaments disponibles, les recommandations internationales, les difficultés actuelle et les perspectives de prise en charge au Burkina Faso 14

Comité de rédaction :

Dr Kintéga Y. Jonas (pharmacien, Pharmacie Mamsi - Tenkodogo) ; Dr Sanou Georgette (médecin, CADSS) ; Pr Ouédraogo Rasmata (pharmacien biologiste, UFR / SDS CHUP-CDG) ; Dr Ouédraogo Koudaogo (médecin santé publique), Pr Guissou I. Pierre (pharmaco-toxicologue – UFR / SDS), Dr Nanga Clotaire (Pharmacien - CEDIM) ; Dr Somda N. Paul (pharmacien IGSS) ; Pr Sondo Blaise (médecin santé publique – UFR/SDS - Ouaga) ; Dr Traoré Abdoulaye (médecin santé publique – UFR / SDS- Ouaga) Pr ag. Zabsonré Patrice, (médecin, cardiologue UFR / SDS) ; Dr Semdé Rasmané (Pharmacien Galéniste, UFR/SDS) ; Dr Kiéma B. Béranger (Pharmacien, DGPML), Dr Sermé Abdel Kader (gastro-entérologue CHU-YO).

Rédacteur en chef

Dr Clotaire Nanga (Pharmacien – Gestionnaire des Programmes de Santé - CEDIM)

Ont contribué à la rédaction de ce numéro :

Mme Diallo Thérèse (CEDIM), Dr G. Sanou (CADSS), Pr. I. P. Guissou (UFR/SDS), Dr R. Semdé (UFR/SDS), Somda Paul (IGSS), Kiéma Bérenger (DPV), Dr Sermé Abdel Kader (CHU-YO) ; Pr. Zabsonré Patrice (CHUYO/UFR-SDS) ; Pr. Kaboré Jean (CHUYO/UFR-SDS) ; Dr Kaboré Nicole (DGPML) ; Dr G. ONADJA (CMLS), Dr M. BA (DGPML)

Appui technique :

La Revue Prescrire, Paris.
OMS

Adresse :

La Lettre du CEDIM - 03 B.P. 7009 Ouagadougou 03
Burkina Faso, Avenue de l'Oubritenga,
Tél. : (226) 50 32 46 59 e-mail : cedim@cenatrin.bf

Fabrication & Impression : PANAP – BURKINA

02 B.P. 5369 - Ouagadougou 02
Tél. : (226) 50 30 08 37 Burkina Faso

Voilà dix années déjà, que *La Lettre du CEDIM* paraît. Dix ans d'appui technique nécessaire pour effectuer des choix plus rationnels. Dix ans au cours desquels le CEDIM s'efforce, dans un langage relativement clair et simple, d'améliorer l'utilisation des médicaments en vue d'une meilleure prise en charge des malades au Burkina Faso. Dix ans, ce n'est pas hier. C'est suffisant pour faire un petit bilan. Il n'est certes pas opportun de faire le point de tout ce que le CEDIM a réalisé au cours de la décennie écoulée dans un éditorial. Ce n'est pas ce que nous visons parce que le CEDIM existe il y a plus de 10 ans, et beaucoup d'autres activités sont à mettre au compte du CEDIM en dehors de l'édition de *La Lettre du CEDIM*. Ce qui nous intéresse, c'est de susciter une introspection sur la portée des bulletins rédigés, de se poser de bonnes questions, pour la suite : Quel est l'impact des éditions du CEDIM, aussi bien sur les prescripteurs, les dispensateurs que le public qui lit régulièrement le bulletin ? En d'autres termes, en tant que acteur de notre système de santé, est-ce que quelque chose a changé en moi depuis que je lis les articles publiés dans *La Lettre du CEDIM* ? Est-ce que les questions évoquées dans les différents numéros me paraissent pertinentes (c'est-à-dire qui touche à mon travail quotidien) ? Qu'est-ce que je fais des conseils qui sont prodigués ? Qu'est-ce que je fais pour aider les autres acteurs à mieux utiliser les médicaments ? A ces différentes questions, c'est vous, lecteurs du bulletin qui pouvez répondre. En philosophie, on dit que les questions sont plus importantes que les réponses ; probablement parce qu'une question est adressée à tout le monde et va susciter une réflexion profonde de chacun. Par conte, la réponse est individuelle et ne reflète qu'un point de vue. Pour nous, les réponses sont aussi importantes que les questions. Nous avons besoin de l'avis de chaque membre de notre famille de lecteurs. A chaque parution du bulletin, nous expédions des colis à toutes les DRS qui en principe doivent distribuer à toutes les formations sanitaires de leur aire géographique. Nous sommes toujours étonnés de voir les piles de plusieurs numéros entassés dans les magasins de certaines DRS. Nous inscrivons cela dans le cadre de la rétention de l'information. Dans

10 années de promotion de l'usage rationnel des médicaments

les bonnes DRS (celles qui dispatchent largement les bulletins), certaines formations sanitaires réclament plus de bulletins. Très souvent, nous n'avons plus de numéros au bout d'un mois de distribution. Certaines personnes nous appellent ou nous interpellent pour nous encourager, pour poser des questions ; mais peu de gens nous écrivent. Ce n'est peut-être pas encore ancré dans les habitudes des lecteurs. Pourtant, c'est ce qu'il faut. L'animation du bulletin doit s'inscrire dans le cadre d'une communication bidirectionnelle. Vous pouvez nous écrire pour diverses raisons. Vous devez nous écrire pour poser des questions et/ou contribuer à animer le bulletin. Par exemple, si un problème particulier concernant un médicament est rencontré quelque part dans notre pays, le responsable des médicaments de cette zone peut nous écrire pour nous informer. Nous allons remonter à la source pour vérifier les lots et nous informer d'avantage. Un point sera fait et publié dans la prochaine édition de *La Lettre du CEDIM* pour tous les prescripteurs et dispensateurs du Burkina Faso. Voilà un peut ce que nous attendons des lecteurs.

A l'occasion de la décennie de *La Lettre du CEDIM*, nous profitons pour changer da présentation ("design") du bulletin pour lui donner une nouvelle quintessence, une nouvelle impulsion. Cette présentation sera dorénavant identique pour tous les numéros.

Dans le 1^{er} numéro de 1995, le Dr Y. ZINA alors secrétaire général du ministère de la santé, souhaitait longue vie au bulletin. Ce vœu est en partie exhaussé. Certes, le CEDIM a connu des périodes difficiles dans son fonctionnement global et *La Lette du CEDIM* a cessé de paraître 2 ans durant (1998 et 1999). Aujourd'hui, nous avons jeté les bases d'une pérennisation de la structure. Si demain, l'équipe actuelle n'est plus là, nous pensons que la question des moyens financiers n'empêchera pas le CEDIM de fonctionner normalement. Il suffira de bien panifier les activités et le fonctionnement minimal est assuré.

La rédaction

**CONTROLE DE QUALITE POST-MARKETING DE MEDICAMENTS
AU BURKINA FASO : DES RESULTATS SATISFAISANTS**

Dans le cadre du contrôle post-marketing des médicaments, la Direction Générale de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires (DGPMML) fait contrôler assez régulièrement la qualité de quelques médicaments prélevés spontanément dans différentes structures sanitaires du Burkina Faso. L'objectif poursuivi est d'apprécier la qualité des médicaments se trouvant dans le circuit de distribution et de dispensation du pays. Dans ce numéro, nous publions les résultats des analyses récentes.

Méthode

Les contrôles de qualité ont été effectués pendant les mois de Novembre et Décembre 2004, par la Direction du Contrôle des Médicaments et des Produits Non Alimentaires (DCM/PNA) du Laboratoire National de Santé Publique (LNSP), conformément aux méthodes générales et aux monographies spécifiques décrites dans les Pharmacopées (Européenne 2002, Britannique 2001, Américaine 2002). Les prélèvements des médicaments soumis au contrôle ont été effectués les 05 octobre et 04 novembre 2004 dans différents dépôts MEG du pays. Leur transfert pour analyse a été fait deux (02) jours plus tard.

En fonction du souhait de la DGPMML, de la forme galénique et de la présentation pharmaceutique du produit, des essais physico-chimiques (identification et dosage des principes actifs, détermination du pH, limpidité) et pharmaceutiques (essais de dissolution, ...) ont été réalisés. Aucun essai microbiologique (stérilité, dénombrement des germes aérobies viables totaux, recherche des germes spécifiques) n'a été effectué. Pour chaque essai réalisé,

le résultat obtenu était dit conforme s'il rencontrait les spécifications des pharmacopées utilisées, et non conforme dans le cas contraire.

Résultats et interprétation

Trente neuf (39) lots de médicaments renfermant plus de 20 principes actifs, de familles chimiques et pharmacologiques diverses, ont été concernés par ce contrôle (voir tableau). Il s'agit de comprimés oraux (16), de gélules (2), de sirops et suspensions buvables (10), de solutés pour injection (3) ou pour perfusion (2) et de poudres pour préparation injectable (6).

Trois (3) lots de médicaments, soit 7,7 % des 39 échantillons contrôlés, ont donné des résultats non conformes :

- Les comprimés d'acide acétylsalicylique (lot N° 031103 de China Meheco Pharmaceuticals) ont présenté des pourcentages de dissolution très inférieurs à la norme de la Pharmacopée Britannique, ce qui risque d'être à l'origine d'une biodisponibilité et d'une efficacité thérapeutique insuffisantes.
- le pH de la suspension buvable d'Albendazole à 4% (lot N° ET 259 de Medreich Sterilab) avait un pH bas par rapport aux exigences de la Pharmacopée américaine.
- la teneur en principe actif d'une suspension buvable de chloroquine phosphate (lot N° 3040 de Medreich Sterilab) était inférieure à la norme de la Pharmacopée Britannique.

Ce résultat de 7,7 % de lots de médicaments non conformes en circulation dans notre pays montre

que le respect des règles d'assurance qualité à tous les niveaux du circuit du médicament, et en particulier le contrôle de la qualité des médicaments, reste d'actualité.

Conclusion

Il faut souligner d'abord le fait que l'échantillonnage n'est pas assez représentatif de l'ensemble des médicaments distribués au Burkina Faso. Ensuite, tous les résultats des analyses ne sont pas parvenus pour analyse. Enfin, la non disponibilité des résultats de contrôle de qualité de ces médicaments au moment de leur importation ne permet pas d'incriminer sans réserve les fabricants. Les détériorations des médicaments pendant leur conservation au niveau des structures de distribution et de dispensation pourraient aussi être à l'origine des non conformités observées. Il serait intéressant de faire des essais de microbiologie qui renforceraient les résultats globaux des contrôles.

Tableau : Résultats du contrôle de qualité post-marketing des médicaments

Principe actif	Dosage	Forme galénique	Présentation	Nombre de lots	Conclusion
Acide Acétylsalicylique	500 mg	Comprimé	blister	01	NCf.
Albendazole	4 %	Susp. buvable	Flacon/10 ml	01	NCf.
Aluminium hydroxyde	500 mg	Comprimé	sachet	02	Cf.
Amoxicilline	500 mg	Gélule	sachet	02	Cf.
	250 mg / 5 ml	Susp. buvable	Flacon/60 ml	02	Cf.
Ampicilline sodium	1 g	Poudre injectable	Flacon	02	Cf.
Aspégic	500 mg / 5 ml	Poudre injectable	Flacon	02	Cf.
Benzylpénicilline sodium	1M UI	Poudre injectable	Flacon	01	Cf.
Chlorure de sodium	0,9%	Soluté injectable	Flacon/500 ml	01	Cf.
Chloroquine phosphate	100 mg	Comprimé	sachet	01	Cf.
	50 mg / 5ml	Sirop	flacon/60 ml	02	Cf.
				01	NCf.
Co-trimoxazole (sulfaméthoxazole trimétoprime)	480 mg	Comprimé	blister	01	Cf.
			sachet	01	Cf.
	240 mg/5 ml	Sirop	Flaco/60 ml	01	Cf.
Glucose	5 %	Soluté injectable	Poche/500 ml	01	Cf.
Hydrocortisone sodium succinate	100 mg	Poudre injectable	Flacon	01	Cf.
Ibuprofène	400 mg	Comprimé	sachet	02	Cf.
	100 mg / 5 ml	Susp. buvable	flacon/100 ml	01	Cf.
Mébéndazole	100 mg	Comprimé	sachet	01	Cf.
Métronidazole	250 mg	Comprimé	blister	02	Cf.
	125 mg / 5 ml	Sirop	flacon/60 ml	01	Cf.
Paracétamol	500 mg	Comprimé	blister	02	Cf.
	100 mg	Comprimé	blister	01	Cf.
	120 mg / 5 ml	Susp. buvable	Flacon/60 ml	01	Cf.
Quinine résorcine	400 mg / 4 ml	Soluté injectable	ampoule	01	Cf.
	200 mg / 2 ml	Soluté injectable	ampoule	02	Cf.
Quinine sulfate	300 mg	Comprimé	sachet	01	Cf.
Sulfadoxine Pyriméthamine	500 / 25 mg	Comprimé	blister	01	Cf.

Susp. : Suspension

Cf. : Conforme

NCf. : Non-conforme

LISTE MODELE DES MEDICAMENTS ESSENTIELS DE L'OMS (REVISION 2003) LES CHANGEMENTS APPORTES

Chaque année, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) établit une nouvelle liste de médicaments essentiels qui sert d'orientation pour les nombreux pays souhaitant disposer d'une liste nationale de médicaments essentiels. La liste établie est une relecture de la précédente liste à laquelle des modifications sont apportées. C'est en avril 2003 que l'OMS a révisé la 12^{ème} liste pour en faire la 13^{ème} liste modèle des médicaments essentiels. Cette dernière est à la base du 2^{ème} formulaire modèle (2004). A défaut de vous présenter la 13^{ème} liste modèle, nous vous proposons quelques éléments du contenu notamment les principales modifications qui ont été apportées à la 12^{ème} liste.

Les ajouts

Les médicaments ajoutés à la 12^{ème} liste pour en faire la 13^{ème} sont les suivants :

Amodiaquine comprimés, 153 mg ou 200 mg (base)
Azithromycine 250 mg et 500 mg en gélules ; suspension buvable à 200 mg/5 ml
Enalapril qui remplace le captopril
Levonorgestrel 1,5 mg en comprimé unique (nouveau dosage)
La ranitidine en remplacement de la cimétidine

Les suppressions

- Le captopril, remplacé par l'Enalapril
- Le chloral (sous forme d'hydrate)
- La cimétidine, remplacée par la ranitidine

- La cyclophosphamide (rapport bénéfique/risque défavorable)
- Desmopressine
- Ethinylestradiol + Levonorgestrel en comprimés de 50 µg+250 µg
- Fludocortisone
- Acide folique injectable
- Immunoglobuline humaine
- Sirop d'Ipéca
- Fer injectable
- Nonoxinol et spermicide (pour condoms et diaphragme)
- Péthidine
- Prazocine
- Réserpine
- Triméthoprime injectable

NB : les 2 molécules suivantes ont été supprimées puis réintroduites : **cloxacilline** (la dicloxacilline convient également lorsque la cloxacilline n'est pas disponible), **l'hydralazine**.

Les médicaments suivants ne sont plus cités comme exemples de leur classe pharmacologique

Amiloride ; amoxicilline ; amoxicilline/acide clavulanique ; immunoglobuline antitétanique ; azathioprine ; charcoale activé ; chloramphénicol ; chloroquine ; ciclosporine ; clomifène ; codéine ; cyclosérine ; dexaméthasone ; diloxanide ; DL-méthionine ; doxorubicine ; doxycycline ; épinéphrine (adrénaline) ; éthionamide ; glibenclamide ; hydrocortisone injectable ; ibuprofène ; mannitol ; morphine ; néostigmine ; prométhazine ; quinine ; rétinol ; nitroprussiate sodique ; sulfadiazine ; sulfadoxime/pyriméthamine ;

sulfaméthoxazole /triméthoprime ; vérapamil.

Les médicaments qui sont passés de la liste principale à la liste complémentaire

Aminophilline ; amphotéricine B ; azathioprine ; clomifène ; diéthylcarbamazine ; dopamine ; éthosuximide ; hydrocortisone (préparations pour voie rectale) ; solution de dialyse intrapéritonéale ; méthotrexate ; pénicillamine ; pentamidine ; pyridostigmine ; sulfadiazine ; sulfasalazine

Les médicaments qui sont passés de la liste complémentaire à la liste principale

Amoxicilline/acide clavulanique ; chloramphénicol solution huileuse ; épinéphrine injectable ; levonorgestrel ; mannitol ; enantate de norethistérone

Changement de formule

Sel de réhydratation orale : 75 mEq/litre de sodium soit 2,6g/litre de chlorure de sodium et 75 mmol/litre de glucose soit 13,5g/litre.

Changement de dosage

Streptokinase : poudre pour préparation injectable, 1,5 million UI/flacon

Source: WHO model formulary 2004; OMS, 528 pages.

UNE BREVE HISTOIRE D'ANTIRETROVIRAUX

Il était une fois la Zidovudine, un médicament contre le cancer rejeté pour sa toxicité et ses effets secondaires déplaisants. Vingt ans plus tard, la Zidovudine est devenue, sous le nom d'AZT, le médicament de référence pour le traitement contre le virus d'immunodéficience humaine (VIH). L'AZT était considéré comme une réelle innovation : le premier médicament à s'attaquer directement au virus. Il devint donc le premier réel espoir pour les personnes infectées par le VIH qui, jusque-là, entraînait la mort certaine des malades. En 1986, les essais cliniques réalisés sur des patients de huit villes américaines ont cessé au bout de quatre mois en raison des effets spectaculaires que l'AZT avait sur le virus. L'année suivante, l'AZT (RETROVIR[®]) fut commercialisé et devint le premier médicament antirétroviral enregistré par l'administration américaine. Malheureusement, les études suivantes ne furent pas aussi optimistes. Des essais cliniques réalisés en Europe démontrèrent qu'à long terme, l'utilisation de l'AZT ne présentait aucun intérêt thérapeutique, surtout si le patient avait commencé à prendre le médicament avant l'apparition des symptômes du sida. De façon étonnante, les patients en bonne santé qui prenaient de l'AZT mouraient plus rapidement que les personnes malades. La prise d'un seul antirétroviral à la fois, la monothérapie, n'avait qu'un intérêt thérapeutique à court terme, la mutation rapide du virus entraînant rapidement un problème de résistance aux médicaments. L'AZT jusqu'en 1991 a été le seul, unique et très onéreux espoir des personnes séropositives. Cette même année, un autre antirétroviral, le ddI (didanosine, VIDEX[®]), développé pour les patients devenus résistants à l'AZT, fut breveté. A cette époque, l'Organisation mondiale de la santé estimait à 10 millions le nombre de personnes infectées par le sida dans le monde, dont un million aux Etats-Unis. En

1992, le ddC (Zalcitbine, HIVID[®]) fut approuvé par les Etats-Unis, puis le d4T (Stavudine, ZERIT[®]) en 1994 et le 3TC (Lamivudine, EPIVIR[®]) en 1995. Tous ces médicaments furent classés dans la catégorie des analogues nucléosidiques ; des molécules qui imitent les modules chimiques, les nucléosides, utilisés par la transcriptase, une enzyme-clef nécessaire au VIH pour sa reproduction intracellulaire. Une fois mis à la disposition de l'organisme, les analogues nucléosidiques doivent en principe participer à la construction de la chaîne d'ADN du virus ; mais lorsqu'ils s'insèrent dans la chaîne, ils bloquent le raccordement des maillons suivants, empêchant la reproduction complète du virus. Le problème avec le VIH est qu'il peut développer une tolérance à différents médicaments du même groupe. Par exemple, un patient traité en monothérapie avec de l'AZT démontrera rapidement une résistance aux autres analogues nucléosidiques. Cependant, vu que chaque traitement est légèrement différent, la bithérapie est plus facilement applicable que la monothérapie. La preuve a été apportée en 1997 lorsque la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis a enregistré le Combivir, une combinaison de médicaments contenant à la fois l'AZT et le 3TC. Pour ce cas, la résistance à un médicament empêche la résistance à l'autre. La Nevirapine (VIRAMUNE[®], NVP) fut enregistrée en 1996. C'est le premier médicament d'une nouvelle catégorie d'antirétroviraux, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse (INNTR), un groupe qui empêche la duplication de l'ADN virale en neutralisant le processus même de la reverse transcriptase. La découverte des INNRT fut une innovation car ils s'attaquent aux virus qui résistent aux analogues nucléosidiques. Les chercheurs découvrent aussi que la bithérapie était beaucoup plus efficace si les deux médicaments provenaient

de deux groupes différents. D'autres INNRT, comme le Delarviridine DLV (RESCRIPTOR[®]) et Efavirenz EFV (Sustiva, Stocrin), ont suivi en 1997 et 1998. Les INNRT furent éclipsés par l'arrivée d'une troisième classe de traitement, les inhibiteurs de protéase (IP) qui agissent à une étape ultérieure du cycle de vie du VIH en interférant avec l'enzyme de protéase, l'autre enzyme nécessaire à la reproduction cellulaire du virus. Saquinavir (SQV, FORTOVASE[®], INVIRASE[®]) fut le premier d'une série de médicaments approuvés par le bureau des brevets de la FDA en 1995, suivi du ritonavir (RTV, NORVIR[®]) et de l'Indinavir (IDV, CRIVAN[®]) en 1996, nelfinavir (NFV, VIRACEPT[®]) en 1997 et Amprenavir (APV, AGENERASE[®]) en 1999. Avec ces trois groupes de médicaments anti-VIH disponibles, le TAHA (traitement antirétroviral hautement actif), qui nécessite la prise de plusieurs médicaments à la fois, se développa. On les surnomma "les médicaments de Lazare" parce qu'ils redonnaient vie à des patients à l'article de la mort. La plus récente série d'antirétroviraux développée est l'inhibiteur de fusion qui empêche le VIH d'infecter les cellules humaines en bloquant les protéines virales qui neutralisent les membranes cellulaires. Actuellement, un seul inhibiteur de fusion est breveté au FDA : l'Enfuvirtide (T-20, FUZEON[®]), enregistré en mars 2003. Très onéreux, le FUZEON[®] doit être administré par injection et a plusieurs effets secondaires. Mais parce qu'il est le premier d'une toute autre série de médicaments, il permet de donner une autre chance aux patients devenus résistants aux autres traitements.

Source : Nations Unies Bureau de Coordination des Affaires Humanitaires (OCHA) Réseaux d'Information Régionaux Intégrés (IRIN). Jo'burg, le 5/1/05.

SIDA : NON A L'OMC !

http://www.lemonde.fr/web/recherche_articleweb/1,13-0,36-394095,0.html

Cette année sera critique pour l'accès aux traitements du sida dans les pays du Sud. La prise de conscience, ces dernières années, de ce que "les malades sont au Sud et les traitements au Nord", a abouti à une mobilisation internationale sans précédent pour que les malades du Sud reçoivent des traitements à des prix acceptables. La mise sur le marché de médicaments génériques a été, de ce point de vue, une avancée décisive qui a permis de commencer à répondre à l'urgence.

Le prix d'une trithérapie antirétrovirale prescrite en première intention a ainsi chuté de 12 000 à moins de 300 dollars par an et par patient. Cette avancée est menacée aujourd'hui par l'entrée en vigueur des accords dits ADPIC (Accords sur les droits de propriété intellectuelle liés au commerce) établis dans le cadre de l'OMC. Aux termes de ces accords, la plupart des pays en développement devront avoir achevé en 2005 d'introduire dans leurs législations nationales des lois interdisant la copie et la vente de médicaments sous brevet. Ce sera, en particulier, le cas pour l'Inde et la Chine. L'Inde est le premier producteur et exportateur mondial d'antirétroviraux génériques. La Chine est le fournisseur principal de matières premières et de principes actifs entrant dans la composition des médicaments antirétroviraux pour les grandes firmes pharmaceutiques occidentales comme pour de nombreuses firmes de génériques. Les conséquences de la situation nouvelle ainsi créée en 2005 sont, hélas, prévisibles.

Les prix des médicaments, jusqu'alors maintenus à la baisse par la concurrence générique, risquent de repartir à la hausse. **Les nouveaux médicaments dont les patients auront besoin à l'avenir ne pourront plus être produits sous forme de génériques**, et une menace sérieuse plane sur les génériques actuellement vendus et utilisés dans les programmes d'accès aux soins. De plus, la fin de la libre circulation des principes actifs risque de compromettre le déploiement de programmes déjà existants comme celui du Brésil, basé sur

l'importation de principes actifs à bas prix et la fabrication locale de génériques.

Certes, l'accord intérimaire du 30 août 2003 conclu dans le cadre du Conseil des ADPIC de l'OMC, à la suite de la déclaration de Doha, ouvre la possibilité de poursuivre l'alimentation en génériques. Cependant, de l'avis unanime, sa mise en œuvre risque de se montrer très difficilement applicable, du fait de la complexité et de la lourdeur des procédures à mettre en œuvre.

Ainsi, pour chaque achat de médicaments, une double licence obligatoire est requise, à la fois pour le pays importateur et le pays exportateur. En outre, la licence émise n'est valable que pour une transaction unique, concernant un médicament précis, pour une quantité donnée. Le pays importateur doit avoir fait la démonstration de ce qu'il aura préalablement tenté de négocier à l'amiable avec le détenteur de brevets.

Un autre motif d'inquiétude s'ajoute à ces premières considérations. La signature d'accords de commerce bilatéraux entre les Etats-Unis et certains pays (par exemple le Maroc, la Jordanie, Singapour) impose des niveaux de protection en matière de propriété intellectuelle sur les médicaments encore plus restrictifs et sévères que ceux contenus dans les accords ADPIC.

L'année 2005 marquera-t-elle un coup d'arrêt à la liberté des pays du Sud et des programmes internationaux, en particulier ceux du Fonds global de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, de recourir aux médicaments génériques ? Si l'on entend préserver et prolonger l'acquis de ces dernières années, il est urgent que de nouvelles initiatives soient prises afin de garantir la continuité de l'innovation en matière de médicaments, de consolider la position des pays en développement dotés de capacité de production, et de faciliter l'accès aux médicaments pour les pays les plus pauvres.

Il faut le rappeler : si les trithérapies ont permis une réduction considérable de la mortalité et de la morbidité liées au sida,

elles ne permettent pas, néanmoins, l'éradication du virus, et exposent à des effets secondaires et à la survenue d'une résistance virale aux traitements. La poursuite de la recherche fondamentale dans le secteur public et celle d'une recherche active dans le secteur industriel restent plus nécessaires que jamais. Les dispositifs d'incitation et d'aide à la recherche doivent être renforcés.

Pour les quelques pays qui disposent d'une capacité technologique et d'une expérience de production de génériques (par exemple le Brésil, l'Afrique du Sud ou la Chine), il est essentiel de les aider à parvenir à la couverture de leurs besoins par leurs moyens propres. Dans cet esprit, l'initiative prise au moment de la Conférence internationale sur le sida de Bangkok, l'été dernier, par le gouvernement brésilien, d'établir une coopération technologique avec la Chine, la Russie, le Nigeria, l'Ukraine et la Thaïlande, doit être saluée et soutenue.

Pour les pays pauvres dépourvus des capacités de fabrication de génériques, des souplesses nouvelles doivent être apportées aux dispositions de l'OMC. Il n'est pas envisageable pour ces pays, dont les ressources annuelles par habitant sont inférieures - souvent de loin - à celles du coût des seuls médicaments de laisser opérer les seules lois du marché.

La mobilisation des ressources internationales - qu'il s'agisse des fonds dispensés par le Fonds mondial, la Banque mondiale ou des fondations privées - doit être mise au service des stratégies d'achat les plus économiques possibles : les meilleures offres aux meilleurs prix doivent être systématiquement favorisées et privilégiées. Avec l'application des accords ADPIC, manifestement inopportuns et déséquilibrés, 2005 risque de signifier un brusque retour en arrière. Il n'est pas trop tard pour agir.

LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE ULCEREUSE GASTRO-DUODENALE

Dans le présent article, La Lettre du CEDIM apporte un éclairage sur la maladie ulcéreuse gastroduodénale et sa prise en charge. Une pathologie relativement fréquente et d'un traitement difficile.

DEFINITION ET RAPPELS DE PHYSIOPATHOLOGIE

L'estomac et le duodénum sont constitués de l'intérieur vers l'extérieur par la muqueuse, la sous muqueuse la musculuse et la séreuse. L'ulcère gastrique comme l'ulcère duodénale est une perte de substance (plaie) de la muqueuse concernée atteignant en profondeur la musculuse. Les pertes de substances de la muqueuse qui n'atteignent pas la musculuse sont, des superficielles au profondes, les abrasions, les érosions et les ulcérations

La maladie Ulcéreuse Gastro-Duodénale (UGD) est une affection chronique caractérisée par des poussées entrecoupées de remissions et exposant à des complications potentiellement graves.

C'est une pathologie fréquente et l'ulcère duodénal ou bulbaire l'est plus que l'ulcère gastrique. La fréquence de l'ulcère duodénale est estimée à 10% et celui de l'ulcère gastrique à 2% dans la population générale en Europe. En Afrique les estimations ont été faites sur des séries hospitalières et endoscopiques ; au Burkina Faso l'ulcère gastro-duodénal dans le service de Gastro-entérologie du CHU Yalgado Ouédraogo représente 2,19% des malades hospitalisés et des patients vus en consultation externe avec l'ulcère duodénal 3 fois plus fréquente que l'ulcère gastrique. Dans le service de gastro-entérologie du Centre Médical du Camp de l'Unité (CMCU) de Ouagadougou, l'UGD est retrouvé dans 15,5% des 516 fibroscopies digestives hautes effectuées en 2 ans.

Dans la prise en charge de L'UGD deux soucis majeurs doivent orienter les actes médicaux :

- 1) La méconnaissance d'un Cancer dans l'ulcère gastrique.
- 2) Le contrôle de la récurrence de l'ulcère. L'éradication de *Helicobacter Pylori* est un élément important de ce contrôle.

La maladie ulcéreuse gastroduodénale se conçoit comme une rupture de l'équilibre entre les moyens de défense de la muqueuse gastro-duodénale et les facteurs d'agression. Le facteur principal d'agression est la sécrétion acide de l'estomac d'où l'adage de Schartz : « pas d'acide, pas d'ulcère ». L'ion acide (H^+) provoque au contact de la muqueuse une réaction chimique entraînant une perte de substance. Cette réaction prolongée et/ou répétée va aboutir à l'ulcère gastrique ou duodénal. Il existe des facteurs favorisant le contact entre l'acide et la muqueuse : il s'agit d'éléments qui vont entraîner un déséquilibre entre les moyens de défense et d'agression de la muqueuse gastro-duodenale.

1. Les moyens de défense

Au contenu acide de l'estomac et aux apports extérieurs agressifs, la muqueuse gastro-duodénale oppose trois lignes de défense de l'intérieur vers l'extérieur :

La couche de mucus : c'est une forme de gel qui tapisse la face interne de l'estomac et du duodénum ; elle s'interpose entre l'ion acide et la paroi digestive. Elle contient l'ion bicarbonate (HCO_3^-) qui neutralise l'ion acide (H^+).

L'Épithélium (partie superficielle de la muqueuse) neutralise l'ion acide par deux phénomènes : le tamponnement par l'ion bicarbonate et un processus actif d'expulsion de l'ion acide de la muqueuse.

Les deux premières lignes de défense ont besoin, pour leur fonctionnement, de l'oxygène, du bicarbonate et de l'évacuation des substances toxiques produites lors des différentes réactions chimiques. Ces besoins sont assurés par la troisième ligne de défense qui est :

Le chorion ou lamina propria partie profonde de la muqueuse. Le rôle de cette troisième ligne est régulé par les prostaglandines. Les anti-Inflammatoires (acide acétylsalicylique, kétoprofène, acide niflumique, ...) inhibent la sécrétion des prostaglandines. Ce qui explique leur effet négatif même quand ils sont consommés par voie parentérale.

2. Les facteurs favorisant la rupture de l'équilibre entre les moyens de défense et d'agression de la muqueuse

Dans l'ulcère gastro-duodénal, le déséquilibre se fait au dépend des moyens de défense de la muqueuse se traduisant par une gastrite atrophique. Dans l'ulcère duodénal il se fait au dépend des moyens d'agression par une hypersécrétion de l'acide gastrique.

Le rôle de Helicobacter Pylori (*H. pylori*) est une bactérie qui colonise la muqueuse gastrique. L'infection de la muqueuse gastrique par cette bactérie est responsable d'une gastrite et de modification de la sécrétion gastrique qui vont favoriser l'apparition d'ulcère. *H. Pylori* est retrouvé dans 90% des ulcères duodénaux et 70% des ulcères gastriques.

Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdien (AINS)

Ils agressent la muqueuse digestive par deux mécanismes : un effet local en favorisant la rétro-diffusion de l'acide et l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Les autres facteurs favorisant : l'existence de familles d'ulcéreux plaide en faveur d'un facteur génétique. La consommation de piment ne joue pas de rôle dans l'apparition de l'ulcère mais exacerbe sa douleur de même que l'alcool. La cigarette retarde la cicatrisation de l'ulcère et favorise la récurrence. Le stress est un facteur favorisant.

QUELQUES ELEMENTS DE CLINIQUE

La maladie ulcéreuse gastro-duodénale non compliquée se manifeste par des douleurs abdominales. La douleur typique est une épigastrie à type de faim douloureuse, de brûlure ou de contracture. C'est une douleur périodique apparaissant quotidiennement pendant plusieurs jours ou semaines puis cessent pendant un temps variable avant de réapparaître. Dans l'ulcère duodénal elle apparaît 2 à 3 heures après les repas et persiste jusqu'au repas suivant. Dans l'ulcère gastrique elle apparaît 1 à 2 heures après les repas et se calme avant le repas suivant.

Dans les deux cas, la douleur est calmée par les anti-acides. Cette douleur peut être variable dans tous ses caractères : elle peut siéger dans les hypocondres, dans la région péri-ombilicale et même dans les flancs et les fosses iliaques. Elle peut être intense irradiant dans le dos : on dit qu'elle est transfixiante. Elle peut être à type de torsion ou même permanente. L'ulcère gastro-duodénal peut être indolore d'où l'intérêt de la fibroscopie digestive haute systématique lors du bilan pré-thérapeutique d'un traitement aux anti-inflammatoires à forte dose et/ou au long cours. En général, l'examen clinique est pauvre. Il retrouve parfois une douleur à la palpation de l'épigastre.

LES EXAMENS PARACLINIQUES

La fibroscopie digestive haute est l'examen qui permet le diagnostic de l'ulcère gastrique ou duodénal. Grâce à cet examen, on peut d'une part réaliser prélèvements pour la recherche d'*H. Pylori* et d'autre part, éliminer un cancer gastrique. La biopsie (prélèvement) dans l'ulcère gastrique est reprise en fin de traitement lorsque la 1^{ère} est sans signe de cancer. C'est seulement après cette 2^{ème} biopsie que le diagnostic d'ulcère gastrique bénin est retenu par opposition à l'ulcère

gastrique malin ou dégénéré qui est un cancer gastrique.

Le transit œsogastroduodénal (T.O.G.D.) n'est plus utilisé pour le diagnostic mais pour l'exploration d'une sténose révélée à la fibroscopie digestive haute.

COMPLICATIONS DE L'ULCERE

Les complications de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale sont :

- L'hémorragie digestive qui se manifeste par l'hématémèse (vomissements de sang) : c'est une urgence médicale qui impose l'hospitalisation du malade pour une surveillance et une éventuelle transfusion de sang en cas de spoliation sanguine importante.

- La sténose : elle est duodénale dans l'ulcère duodénal et antro-pylorique dans l'ulcère gastrique. La manifestation clinique est le syndrome de sténose antro-pylorique caractérisé principalement par des douleurs abdominales post prandiales augmentant progressivement d'intensité et soulagées par les vomissements

- La perforation : elle réalise souvent un abdomen chirurgical aiguë.

- La dégénérescence néoplasique (transformation en cancer) est la complication de l'ulcère gastrique « l'ulcère bulbaire ne se cancérisé jamais ».

TRAITEMENT

Le but

- Obtenir la cicatrisation de l'ulcère
- Prévenir les récidives

Les principes

Le principe du traitement est la suppression des facteurs favorisant la maladie et la réduction de l'acidité gastrique

Les moyens

Les mesures hygiéno-diététiques

Arrêt de la prise des AINS

- Sevrage pour l'alcool et la cigarette ou tout au moins réduire leur consommation et s'abstenir en période de vacuité gastrique (2 heures après les repas)

Les moyens pharmacologiques

Les Anti-acides

Ils neutralisent ou tamponnent le contenu gastrique par l'apport de carbonate de calcium ou de sodium et d'hydroxyde d'aluminium ou de magnésium. Ce sont des anti-acides de contact. L'effet d'une dose est efficace pendant une heure environ et est comparable à celui du repas. Il faut donc les prendre à distance des repas. Pour obtenir la cicatrisation de l'ulcère ils doivent être pris à forte dose (la dose renouvelée toute les heures) et ils exposent ainsi à leurs effets secondaires : constipation, diarrhée, risque d'encéphalopathie. Ils sont de nos jours utilisés pour calmer la douleur.

Les anti-sécrétoires

Les antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine (tableau I)

Ce sont des anti-H₂. Ils inhibent la sécrétion gastrique acide en bloquant les récepteurs H₂ de l'histamine des cellules pariétales. Ils ont un effet anti-sécrétoire puissant et durable, ils calment rapidement la douleur de l'ulcère ; le taux de cicatrisation de l'ulcère à 4 semaines de traitement va de 70 à 90%. Les effets indésirables signalés sont la gynécomastie, l'impuissance sexuelle, les syndromes dépressifs sont rares.

Les Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Les IPP (tableau I) ont un effet anti-sécrétoire plus puissant et plus durable que celui des anti-H₂. Leur tolérance clinique est bonne, il est signalé des cas de trouble digestif, vertiges et céphalée. Le taux de cicatrisation de l'ulcère à 4 semaines est supérieur à 90%.

La durée du traitement de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale avec les anti-sécrétoires (anti-H₂ et IPP) à la dose standard (voir tableau I) est de 4 à 6 semaines et peut être prolongé à 8 semaines ; le traitement d'entretien se fait à la moitié de la dose standard

Les médicaments qui stimulent les moyens de défense

Le sucralfate

Il inhibe la diffusion de l'acide dans la muqueuse et prévient les lésions muqueuses déclenchées par les agents ulcérogènes.

Il existe d'autre produit (Bismuth colloïdal, les analogues synthétique de la prostaglandine...) d'utilisation peu courante et non commercialisé dans nos régions.

Les médicaments de l'éradication de *Helicobacter pylori*

Ce sont des antibiotiques utilisé en triple association : 2 antibiotiques + un anti-H2 ou un IPP à double dose standard.

- Le métronidazole : Utilisé à la posologie de : 1g/j en 2 prise
- L'amoxicilline : la posologie est de 2g par jour en 2 prises
- La clarithromycine : utilisé à la posologie de 1g par jour en 2 prise.

Ces antibiotiques sont recommandés pour l'éradication de *Helicobacter pylori* à l'issue des multiples études. Ils sont utilisés en association (Métronidazole+Amoxicilline, Métronidazole+Clarithromycine, Clarithromycine+Amoxicilline) avec un anti-sécrétoire à double dose.

La durée du traitement d'éradication de *Helicobacter pylori* recommandé est de 07 jours lorsque l'on utilise un IPP et de 14 jours avec un anti-H2

Les moyens chirurgicaux

La chirurgie est envisagée en cas d'ulcère compliqué ; avec l'avènement des anti-sécrétoires puissants (anti-H2 et IPP), elle est souvent évitée. Les indications majeures de la chirurgie dans la maladie ulcéreuse gastro-duodénale de nos jours sont la perforation la sténose fibreuse ou scléreuse.

INDICATIONS

Le traitement de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale non compliquée

Les MHD sont appliquées dans tous les cas.

*Ulcère gastrique ou duodénal sans *H. pylori**

Le traitement d'attaque fait appel à un anti-sécrétoire à la dose standard pendant 4 semaines pour l'ulcère duodénale et 5 semaines pour l'ulcère gastrique. Il est suivi par un traitement d'entretien à la moitié dose conseillé dans l'ulcère duodénal.

Une fibroscopie digestive haute de contrôle avec biopsie est recommandée à la fin du traitement dans l'ulcère gastrique, elle n'est pas nécessaire dans l'ulcère duodénal.

*Ulcère gastrique ou duodénale associé à *H. pylori**

- L'éradication de *H. pylori*

Un anti-sécrétoire (cf. tableau en annexes) à double dose associé à deux des trois antibiotiques d'éradication de *H. pylori* pendant 7 jours lorsque l'anti-sécrétoire choisi est un IPP et pendant 14 jours pour un anti-H2.

A la suite du traitement d'éradication l'anti-sécrétoire est poursuivi à la dose thérapeutique normale pendant 2 ou 3 semaines dans l'ulcère duodénal et 4 ou 5 semaines pour l'ulcère gastrique.

Le contrôle endoscopique avec biopsie doit être faite à la fin du traitement de l'ulcère gastrique.

Chez nous la recherche de *H. pylori* n'est pas systématique compte tenu du coût ; il est recommandé, en cas d'ulcère duodénale ou gastrique, de faire systématiquement un traitement d'éradication de *H. pylori* retrouvé

dans plus de 70% des cas d'ulcères dans nos régions. La maladie ulcéreuse gastro-duodénale est une affection fréquente dans notre pays. La manifestation clinique de cette pathologie est axée sur la douleur abdominale et son diagnostic est fait à la fibroscopie digestive haute. L'intérêt de cet examen dans cette maladie est de distinguer l'ulcère duodénal de l'ulcère gastrique et dans ce dernier cas faire le diagnostic différentiel d'avec le cancer gastrique par les biopsies répétées. Le traitement doit inclure systématiquement l'éradication de *Helicobacter pylori* lorsque sa recherche n'a pas été faite. La fibroscopie digestive haute en fin du traitement avec biopsie est nécessaire en cas d'ulcère gastrique.

BIBLIOGRAPHIE

Dive C. : Physiopathologie de la maladie ulcéreuse. Mignon M, EDS. Gastro-entérologie : Précis des maladies de l'appareil digestif. Paris : Ellipses ; 1992. p311-318.

Ilboudo D, Bonkougou P, Sanou A. : Profil épidémiologique et clinique de la maladie ulcéreuse au centre Hospitalier National Yalgado Ouédraogo (CHN-YO) de Ouagadougou. Ann Univers Ouaga 1994 ; 2 (série B) : 61-68.

Ilboudo D, Sangaré L, Sanou J, Bougouma A, Diomande I. : Aspects épidémiologiques et cliniques de l'infection à *Helicobacter pylori* en zone tropicale. Med Af Noire 1997 ; 44 (1) :24-28.

Lesur G, Levy P, Bernades P.
 Ulcères gastroduodénaux chroniques : physiopathologie, clinique. Encycl Med Chir Gastro-entérologie (Elsevier, Paris) 1993 ; 9-021-B10 :12p.

Pospai D, Vallot T, Mignon M. :
 Traitement actuel des ulcères gastroduodénaux. Encycl Med Chir Gastro-entérologie (Elsevier, Paris) 1999 ;9-023-B-10 :28p.

Pospai D, Vissuzaine C, Vatie J, Mignon M. : Physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale à l'ère de *Helicobacter pylori*. Encycl Med Chir Gastro-entérologie (Elsevier, Paris) 1997 ; 9-020-A-10 : 16p

Serme A K. Rapport médical du service de Gastro-entérologie du CMCU. (Non publié)

Les anti-sécrétoires : caractéristiques pharmaceutiques, voie d'administration et posologie moyenne.

	DCI	Forme et présentation	Administration et posologie chez l'adulte
<u>Anti H2</u>	Cimetidine	200-400-800 mg comprimé et comprimé effervescent Ampoule injectable à 200 mg	- Orale : 800mg /jour en une prise - IV discontinu : 200 mg en 2 heures et toutes les 4 a 6 heures
	Ranitidine	75 mg comprime, 150-300 mg comprimé et comprimé effervescent ampoule injectable a 50 mg	Orale : 300mg /jour en une prise IV lente : 50 mg dans 20 ml de solution injectable en toutes les 6 heures
	Famotidine	20 et 40 mg comprimé	40 mg /jour en une prise
	Nizatidine	150 et 300 mg en gélules 100 mg/4ml en sol. inj pour perfusion IV	300 mg/jour en une ou deux prises Perfuser 10 mg/H sans dépasser 480 mg/jour
<u>IPP</u>	Oméprazole	10 et 20 mg gélule 40 mg en poudre pour perfusion	- 20 mg/jour en une prise - Perfusion intraveineuse lente une fois par jour
	Lanzoprazole		30 mg /jour en une prise
	Pantoprazole	10 mg gélule	
	Rabéprazole Esomeprazole	30 mg gélule	

LA THERAPEUTIQUE ANTIRETROVIRALE : LE POINT SUR LES MEDICAMENTS DISPONIBLES, LES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES, LES DIFFICULTES ACTUELLES ET LES PERSPECTIVES DE PRISE EN CHARGE DES PVVIH AU BURKINA FASO

Le SIDA, près de 24 ans après sa découverte est plus que jamais d'actualité. Cette maladie n'est jusque-là pas guérissable malgré un important arsenal thérapeutique déployé pour le combattre. L'Afrique, continent le plus touché est celle qui dispose de moins de moyens actuellement disponibles. Grâce à de nombreux efforts nationaux et internationaux (Fonds mondial, projets ESTHER, PPTE, MAP ou PPS etc.) il y a de plus en plus de patients qui ont accès aux antirétroviraux. Au moment où le boum de la prise en charge pharmacologique des patients infectés par le VIH commence à être perceptible au niveau de notre pays, il nous paraît important de faire le point sur la pharmacopée anti-rétrovirale afin d'orienter les agents de santé sur les possibilités actuelles de traitement et d'évoquer les contraintes objectives liées à ces traitements. Cet article est une actualisation de celle parue dans la lettre du CEDIM n°11, vol. 4 de juin 2001.

Les antirétroviraux (ARV) sont des anti-infectieux. Ces médicaments sont utilisés pour lutter contre le SIDA. Ils ne guérissent pas la maladie mais ils permettent au sujet infecté de mener une vie productive. Ces médicaments sont classés en plusieurs classes.

Quelques rappels de biologie

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a bouleversé toutes les lois de la biologie moderne. Ce qui était connu, c'est qu'à partir d'un ADN, on pouvait reproduire des ARN puis effectuer la synthèse des protéines. Ce processus était à sens unique, "irréversible"; puis vint le VIH. Avec ce virus, on a découvert qu'à partir de l'ARN, on

pouvait reproduire l'ADN qui va ensuite servir à reconstituer l'ARN nécessaire à la synthèse protéique. Ce processus nouveau est possible grâce à une enzyme, la transcriptase inverse ou reverse. Les nucléosides sont les entités moléculaires naturelles qui entrent dans la constitution de l'ARN et de l'ADN, le matériel génétique de toute cellule.

I Les principales familles d'ARV disponibles sur le marché

1. Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse (INTR)

Le mécanisme d'action de cette classe de médicaments procède de l'inhibition de la transcriptase reverse, l'enzyme que le VIH utilise pour reproduire l'ADN à partir de l'ARN. Après pénétration dans la cellule, le médicament est converti par action enzymatique en métabolite actif (processus de phosphorylation). Lors de la réplication virale, l'incorporation de ce métabolite (faux nucléoside) bloque l'élongation de la chaîne, inhibant ainsi cette réplication virale. Dans certains cas, le métabolite du médicament compète avec la transcriptase reverse pour le site de l'enzyme. Les molécules de cette classe sont : Abacavir (ABC) ; Didanosine (ddI) ; Lamivudine (3TC) ; Stavudine (d4T) ; Zidovudine (ZDV) ; Zalcitabine (ddC). Dans cette classe, un nouveau médicament a été récemment mis sur le marché. Il s'agit de l'Emtricitabine (FTC) qui est un dérivé de l'Epivir (3TC). Il représente une alternative pharmacologique. Il a l'avantage de pouvoir être administré en une dose quotidienne. Il est commercialisé sous le nom de EMTRIVA[®], en gélules dosées à 200 mg, flacon de 30.

2. Inhibiteurs nucléotidiques de la reverse transcriptase (nouvelle classe)

Le mécanisme d'action de cette classe ne diffère pas fondamentalement des inhibiteurs nucléosidiques. La petite différence réside au nombre de phosphorylation subit par les molécules de chaque classe. Les nucléosidiques subissent d'une triple phosphorylation avant de libérer le métabolite actif alors les nucléotidiques subissent seulement une double phosphorylation. La seule molécule disponible actuellement est le Ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate en comprimé de 300 mg, correspondant à 136 mg de ténofovir) ; flacon/30

3. Inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (INNTR)

Cette catégorie de molécules se lie directement à la transcriptase reverse du VIH-1 pour l'inhiber et empêcher ainsi la formation de protéines virales. Malheureusement, ces molécules n'inhibent pas de manière significative la transcriptase inverse du VIH-2, ni celles de certaines ADN polymérases (VIH-1 du groupe O). Les représentants de cette classe sont : Efavirenz (EFZ) ; Nevirapine (NVP) ; Delavirdine (DLV). Cette dernière est approuvée mais non recommandée par l'OMS en raison du grand nombre de comprimés à prendre et de l'administration en trois prises quotidiennes.

4. Anti-protéases ou inhibiteurs de la protéase (IP)

Les anti-protéases se fixent de façon réversible sur le site actif de l'enzyme empêchant le clivage du précurseur polyprotéique viral qui a lieu au cours du processus

de maturation. Les particules immatures ainsi formées ne sont pas infectieuses et sont incapables d'accomplir de nouveaux cycles infectieux. Les molécules de cette classe sont : Indinavir (IDV); Saquinavir (SQV); Ritonavir (RTV); Nelfinavir (NFV); Lopinavir (LPV); l'amprénavir (APV) et le fosamprénavir. En 2003, une nouvelle molécule de cette classe a fait son apparition : l'Atazanavir (REYATAZ®). C'est une antiprotéase de nouvelle génération qui a constitué probablement la plus grande avancée de l'année 2003 en matière de pharmacothérapie anti-VIH. Cette molécule est commercialisée en comprimé de 200 mg.

5. Les inhibiteurs de la fusion (nouvelle classe)

Cette classe de molécule procède par inhibition du réarrangement structural de la gp-41 du VIH-1, qui agit en se liant spécifiquement à cette protéine virale dans le milieu extracellulaire, bloquant ainsi la fusion entre la membrane virale et la membrane de la cellule cible, et empêchant l'ARN viral d'entrer dans la cellule cible. Le seul représentant de cette classe est pour le moment l'Enfuvirtide ou le T20 (FUZEON®). Ce médicament s'administre par voie sous cutané.

II Nouvelles formulations

Tableau 1 : Antirétroviraux approuvés figurant sur les recommandations OMS pour l'utilisation des ARV.

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse	Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase reverse	Antiprotéase ou inhibiteurs de la protéase
Abacavir (ABC) Didanosine (ddI) Lamivudine (3TC) Stavudine (d4T) Zidovudine (ZDV)	Efavirenz (EFZ) Névirapine (NVP)	Ténofovir (TDF)	Indinavir (IDV) Saquinavir (SQV) Ritonavir (RTV) Nelfinavir (NFV) Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

A coté des molécules ci-dessus présentées qui existent sous des formes et dosages devenus désormais classiques, il est apparu ces dernières années, de nouvelles formulations visant à améliorer la compliance des traitements (c'est-à-dire l'acceptation du traitement par le malade (adhérence) et sa fidélité au traitement (observance)). Ainsi, quelques innovations importantes portent sur les médicaments suivants :

- Le Stocrin® 600 mg (Efavirenz) permet à la majorité des patients nécessitant ce dosage de ne prendre qu'un seul comprimé par jour au lieu de trois comprimés de 200 mg.
- Le Videx® EC (*Enteric Coated*) améliore également le nombre de comprimé à prendre par jour et surtout permet une réduction importante des effets secondaires digestifs.
- Le Viracept® en comprimé de 625 mg au lieu des 250 mg. Ce nouveau dosage diminue significativement l'incidence de diarrhées, principal effet secondaire de ce médicament.
- Epivir® en comprimé de 300 mg (au lieu de 150 mg initialement) pour une prise quotidienne.
- Le d4T XR dosé à 100 mg (au lieu de 15 ; 20 ; 30 ou 40 mg). Ce dosage semble provoquer nettement moins de polyneuropathie.

D'autres formulations permettent d'améliorer l'adhérence et l'observance des traitements, notamment les associations à dose fixe

comme le TRIZIVIR® (Zidovudine + Lamivudine + Abacavir); le COMBIVIR® (Zidovudine + Lamivudine); KALETRA® (Ritonavir + Lopinavir); TRIOMUNE (Zidovudine + Lamivudine + Nevirapine); etc.

III La prise en charge des patients au Burkina Faso

En terme d'état des lieux, le Burkina Faso compte aujourd'hui environ 13 millions d'habitants avec une séroprévalence estimée à 4,2% environ en 2002. On estimait à 470 000 personnes vivant avec le VIH (PVVIH) parmi lesquelles, 50 000 à 60 000 personnes ont un besoin immédiat de traitement. Lors d'une récente enquête menée par ReMeD et ESTHER au cours de la période de juin à octobre 2004, 3 200 patients étaient sous traitement antirétroviral (ARV) dans le pays. Ce qui représente 5,81% des PVVIH ayant besoin de traitement. Au cours de la même enquête, on dénombrait 30 centres dispensateurs d'ARV.

Les médicaments agréés et recommandés par l'OMS pour la prise en charge des patients dans les pays à ressources limitées comme le notre sont :

PHARMACOTHERAPIE

1. Les protocoles thérapeutiques utilisés au Burkina Faso

Ces protocoles sont issus du document de "Normes et Protocoles de prise en charge de l'infection à VIH au Burkina Faso" élaboré en 2003. On y retrouve les médicaments de première et de seconde ligne. Cependant, les protocoles évoluent très rapidement et le comité ministériel de lutte contre le sida et les IST (CMLS) a la charge de mettre à jour ces protocoles en fonction de nouvelles données. Les schémas utilisés au Burkina sont en général conformes aux recommandations de l'OMS. On est assez unanime sur la question de quand commencer le traitement par les ARV. Divers arguments plaident en faveur d'un traitement

différé : retarder les contraintes du traitement ; retarder les effets indésirables et leur impact sur la qualité de vie ; retarder le développement de résistances ; préserver un maximum d'options thérapeutiques pour le moment où le risque de sida sera plus élevé. Toutefois, différer le traitement comporte des risques : arriver à une déficience irréversible du système immunitaire ; s'exposer à une suppression plus difficile de la réplication virale ; augmenter le risque de la transmission du VIH. Les avantages et les inconvénients du traitement précoce sont à l'inverse ceux du traitement différé. En général l'institution du traitement antirétroviral se fait lorsque le patient est au stade sida clinique (stade 4) ou lorsque les $CD4 < 200/mm^3$.

Le choix des combinaisons de médicaments à prescrire prend en compte plusieurs paramètres : il y a d'une part les données cliniques du patient qui sont les plus importantes (y compris le type de virus VIH 1 ou VIH 2 contracté, l'existence d'une co-infection comme par le virus de l'hépatite B), et d'autre part les propriétés pharmacologiques des médicaments (par exemple, on ne prescrit pas l'Efavirenz chez la femme enceinte ou en âge de procréer en raison du risque tératogène). D'une manière générale, on prescrit 2 INTR + 1 INNTR ou 2 INTR + 1 IP. Les principaux schémas qui se retrouvent dans le document national sont :

Tableau 2 : Schémas thérapeutiques recommandés chez l'adulte et l'adolescent (Extrait des « Normes et Protocoles de prise en charge de l'infection à VIH au Burkina Faso »)

Traitement de 1 ^{ère} intention	Traitement de 2 ^{ème} intention après échec thérapeutique	Traitement de 2 ^{ème} intention : alternative possible
ZDV/3TC/EFZ ou ZDV/3TC/NVP	ABC/ddI/RTV-IP* ABC/ddI/NFV	TDF/ddI/IDV TDF/ddI/LPV-r
d4T/3TC/EFV d4T/3TC/NVP	ABC/ddI/RTV-IP ou ABC/ddI NFV	
ZDV/3TC/IDV ou d4T/3TC/IDV	ABC/ddI/RTV-IP ou ABC/ddI/NFV ABC/ddI/EFZ ou NVP	

- * Le Ritonavir est souvent utilisé comme renforçateur (booster). Il est ainsi associé à faible dose à une autre anti-protéase comme l'Indinavir ou le Lopinavir.
- L'Abacavir et le Ténofovir n'existent pas pour le moment sur la liste des ARV disponibles à la CAMEG. Ils peuvent cependant être obtenus via d'autres circuits.
- Les schémas comprenant le Ténofovir ne se trouvent pas dans le document national mais agréés par le CMLS

2. Les principales difficultés de la prise en charge des patients

- les coûts des traitements restent relativement élevés malgré une baisse significative des prix des médicaments et la subvention de l'Etat.
- le plateau technique est très insuffisant au regard du nombre de patients (nombre de prescripteurs et dispensateurs insuffisant, coût exorbitant des examens biologiques (numération des CD4, charge virale), nombre de centre dispensateur insuffisant),

- il y a de sérieuses difficultés pour diagnostiquer le moment propice au changement thérapeutique (conséquence de l'insuffisance des moyens de suivi biologique),
- Les comités thérapeutiques sont non opérationnels
- les structures privées ne sont pas parties prenantes de la prise en charge des PVVIH alors qu'on connaît l'importance des officines pour les patients d'une manière générale.
- Dans les officines, il y a une insuffisance de bonnes pratiques officinales : indisponibilité du

- pharmacien au comptoir ; dispensation du médicament laissée à un personnel très peu qualifié, inapte à conseiller le patient,
- Dans les formations sanitaires publiques, on note un manque criard de pharmacien. Le peu de pharmaciens disponibles est submergé de travail et il y a peu de temps pour la dispensation
- Les problèmes liés à l'observance des traitements ne sont pas encore réglés.

- On ignore la situation des résistances et le profil exact des effets indésirables des médicaments que rencontrent les patients
- le suivi est globalement insuffisant, de nombreux perdus de vue posent problème,
- les équipements de laboratoire demeurent insuffisants. Ce qui est une entrave à un suivi biologique adapté. Il n'y a d'ailleurs pas de protocole de suivi
- le suivi nutritionnel qui doit accompagner le suivi clinique est aussi insuffisant.

3. *Les perspectives de prise en charge des patients*

Un des principaux défis actuels est d'inclure le maximum de patients dans les protocoles de traitement ARV. Il faut porter le taux de 5,81% des PVVIH sous traitement à des

proportions plus acceptables. L'appui de projets comme le fonds global, du MAP permettra de faire un bilan de l'initiative 3X5 de l'OMS qui, du reste expire dans quelques mois.

L'amélioration de la qualité de la prise en charge est également un objectif majeur. Les problèmes identifiés ci-dessus doivent être résolus. En effet, vu les nombreuses insuffisances dans la prise en charge des malades du sida l'idée d'un observatoire national ARV se met petit à petit en place pour compenser les lacunes existantes. Cette structure devrait constituer la mémoire du système de prise en charge. Les principaux objectifs visés sont :

- Mettre en place un système d'information sur l'utilisation des ARV au Burkina Faso
- Orienter la sélection des ARV
- Assurer la formation sur la prise en charge des patients par les ARV

- Superviser les structures de dispensation des ARV

Sources :

1. **Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées. Recommandations pour une approche de santé publique.** OMS, avril 2002

2. **Médecine & Hygiène. Vol 61, N° 2453, 8/10/2003**

3. **Normes et Protocoles de prise en charge de l'infection à VIH au Burkina Faso. CNLS, 2003**

4. **Traitement antirétroviral de l'infection par le VIH chez l'adulte. Rév. Prescr 2004 ; 24 (249) : 280-288.**

Tableau 3 : ARV disponibles à la CAMEG au 15 février 2005. et qui entrent dans le cadre des différentes initiatives en cours au Burkina Faso

Médicaments	Conditionnement
Efavirenz 50 et 600 mg comprimé	boîtes/30
Efavirenz 200 mg comprimé	boîte b/90
Indinavir 400 mg comprimé	boîte /180
Lamivudine 150 mg	boîte /60
Nelfinavir 250 mg comprimé	boîte /270
Nevirapine 200mg comprimé	boîte /60
Ritonavir 100 mg comprimé	boîte /84
Kaletra (Lopinavir+Ritonavir) comprimé	
Stavudine 30 mg et 40 comprimé	boîtes/60
Stavudine 20 mg comprimé	boîte /56
Stavudine 40+Lamivudine 150+Névirapine	boîte /60
Stavudine 30+Lamivudine 150+Névirapine	boîte /60
Zidovudine 100 mg et 300 mg comprimé	boîte /60
Zidovudine 300 mg+Lamivudine 150 mg comprimé	boîte /60
Didanosine 100 mg et 200 mg comprimé	boîte /60
Efavirenz 50 comprimé	boîtes/30
Lamivudine 10 mg/ml, sirop	flacon/100 ml
Névirapine 10 mg/ml, sirop	Flacon/100 ml
Stavudine 1 mg/ml, sirop	flacon/200 ml
Zidovudine 10 mg/ml, sirop	flacon/100 ml

Formes pédiatriques