



ÉDITORIAL

Rattraper le temps perdu

Défini depuis un quart de siècle, le concept de médicaments essentiels a progressivement obtenu une très large adhésion et sa valeur n'est plus contestée. Mais quel est son impact réel dans la réglementation et la consommation pharmaceutiques des quelque 150 pays qui ont sélectionné et adopté leur propre liste nationale de médicaments essentiels ? Combien de médicaments indispensables restent encore inaccessibles à la majorité des malades des pays en développement où le fatalisme a longtemps semblé prévaloir face à l'expansion de la pandémie du sida ?

Cependant, les événements récents ont modifié le cadre mondial de l'accès aux médicaments essentiels et encouragé une large mobilisation notamment pour combattre l'infection par le VIH. La révision de la liste OMS des médicaments essentiels d'avril 2002 n'est pas passée inaperçue comme les précédentes, grâce aux nouvelles procédures d'information adoptées, et surtout en raison de l'intégration des antirétroviraux dans la liste modèle, accompagnée de directives thérapeutiques.

L'Assemblée générale de l'OMS de mai 2002 a adopté une résolution destinée à "assurer l'accès aux médicaments essentiels", en insistant pour que l'OMS joue un rôle actif dans les négociations visant à "promouvoir un système de prix différenciés des médicaments essentiels" et à mettre en œuvre les mesures d'exception concernant le commerce des médicaments en faveur de la santé publique.

La conférence de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) à Doha en novembre 2001 a en effet reconnu la légitimité des "licences obligatoires" pour permettre aux pays en développement de produire des médicaments génériques à moindre coût avec la possibilité d'exporter ces génériques vers les pays qui n'ont pas la capacité de les produire eux-mêmes.

Les médicaments essentiels indispensables à un prix accessible, utilisés rationnellement et dans tous les pays ? Ce serait possible à condition de conjuguer les efforts politiques, techniques et financiers de tous les acteurs, tant au niveau national qu'international. Le temps ne peut plus être perdu si l'on veut juguler la pandémie du sida et lutter efficacement contre le paludisme, la tuberculose et autres fléaux qui liment les pays en développement.

NOUVEAUX MÉDICAMENTS : SAVOIR DISCERNER LE VÉRITABLE PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE

Nombreux sont les nouveaux médicaments qui obtiennent chaque année et dans tous les pays une autorisation de mise sur le marché. Cependant, tous ne constituent pas une véritable innovation en termes de progrès thérapeutique ; tous ne répondent pas aux véritables besoins des patients, ni aux besoins collectifs des populations. C'est ce qui ressort de la "Déclaration de l'ISDB" (International Society of Drugs Bulletins) publiée récemment (1). L'ISDB est une société internationale qui réunit plus de 80 revues thérapeutiques indépendantes, publiées dans le monde à l'intention des médecins, des pharmaciens ou des patients. Toutes ces revues sont impliquées dans l'évaluation impartiale des nouveaux médicaments, leur objectif principal étant de contribuer à l'amélioration des soins aux malades.

L'ambiguïté du mot innovation

Le texte de la Déclaration rappelle d'abord que le terme "innovation" peut s'utiliser pour trois concepts différents :

- "le concept commercial désigne **n'importe quel produit nouvellement commercialisé** : nouvelles substances, y compris les "me-too" (a), nouvelles indications, nouvelles formes galéniques";
- "le concept technologique se rapporte aux **innovations industrielles**, telles l'utilisation des biotechniques, ou l'introduction d'un nouveau système d'administration pour un médicament (patch, spray, etc.) ou la sélection d'un isomère ou d'un métabolite";
- "le concept de **progrès thérapeutique** prend en compte les nouveaux traitements qui apportent un bénéfice aux patients par comparaison avec les traitements déjà existants".

(a) "me-too" ("moi aussi" en français) désigne une substance développée pour pénétrer un créneau commercial déjà occupé par une spécialité à base d'une substance voisine, sans apporter un bénéfice nouveau : la firme pharmaceutique voulant simplement "elle aussi" prendre une part du marché.

Suite page 11

PHARMACOPÉE TRADITIONNELLE

Pr. Jean-Louis Pousset

Les médicaments à base de plantes constituent un recours thérapeutique important pour les populations des pays en développement. Les plantes médicinales ont aussi trouvé un regain de faveur auprès de nombreux malades dans les pays industrialisés. Cependant beaucoup d'investigations restent à entreprendre pour utiliser les plantes sans danger et profiter de toutes leurs ressources.

L'exemple d'*Artemisia annua*, plante utilisée en Chine depuis plus de 2 millénaires, est éloquent : son principal principe actif, l'*artémisinine*, est devenu l'un des traitements de première ligne du paludisme et désormais inscrit sur la liste OMS des médicaments essentiels, après plus de 20 ans de recherches et de travaux.

Par contre, certaines plantes sont la proie de charlatans qui profitent de la crédulité et du désarroi des malades pour proposer des produits "miracles" (1), sans évaluation ou presque.

La validation de l'efficacité et de l'innocuité des remèdes traditionnels, bien que prônée depuis longtemps par l'OMS, est encore à l'état embryonnaire. Des travaux sont cependant réalisés sur un certain nombre de ces remèdes. Les plantes utilisables pour traiter les symptômes de la drépanocytose en sont un exemple.

(1) "Mirages et impostures face au sida" ReMeD n° 24 mai 2001 : 9-10.

Suite page 12

SOMMAIRE

EDITORIAL Rattrapper le temps perdu	1	Pour améliorer l'accès à des antirétroviraux de qualité	6,7
NOUVEAUX MÉDICAMENTS : SAVOIR DISCERNER LE VÉRITABLE PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE	1,11,12	SÉCURITÉ TRANSFUSIONNELLE : Premier séminaire de formation continue au Togo Marie-Louise North	7
PHARMACOPÉE TRADITIONNELLE		MÉDICAMENTS ESSENTIELS : 12^e liste modèle OMS	8,9
Jean-Louis Pousset	1,12-14	Listes nationales des médicaments essentiels	9
SIDA -		DES "DISPOSITIFS MÉDICAUX ESSENTIELS"	10
Au-delà de la prise en charge thérapeutique : rôle des pharmaciens dans la prévention du sida		APPEL À COMMUNICATION	10
Ntambwe Gustav Malangu	3	MARCHÉ ILLICITE DES MÉDICAMENTS	
Vingt ans après : quelles recherches sur le sida pour l'Afrique ?		Campagne de sensibilisation des populations d'Afrique francophones	15
Jean-Loup Rey	4	AGENCE DU MÉDICAMENT DE MADAGASCAR	
Les limites du programme "ACCESS": Exemple du Gabon		Bilan des quatre premières années d'exercice	16
Hélène Degui	4,5		
Exemple du Maroc			
Hakima Himmich	5		

Directeur de la Publication :
Pr. Pierre Touré

Coordination, rédaction :
C. Bruneton, J. Maritoux

Comité de lecture : G. Bourdeau, H. Chastanier, F. Jouberton,
M. North, C. Rambert, J.L Rey

Remerciements aux membres du réseau qui nous ont adressé des articles.

Composition : Texto !

Impression : Imprimerie Artésienne

ReMeD : 35 rue Daviel, 75 013 Paris
Mél : remed@remed.org — Site web : <http://www.remmed.org>

ETUDES PHARMACEUTIQUES EN FRANCE

GUIDE DE L'ETUDIANT ETRANGER,

ReMeD, 2002, 43 pages

Ce guide a pour objectif d'informer les étudiants étrangers qui désirent entreprendre en France des études de pharmacie et obtenir un diplôme français de pharmacien. Il a aussi pour objectif d'informer les étrangers, déjà titulaires d'un diplôme de pharmacien obtenu en France ou dans leur pays d'origine, qui veulent poursuivre une formation com-

plémentaire dans le cadre du 3^{ème} cycle des études pharmaceutiques française (internat, recherche etc.).

Disponible gratuitement sur demande à ReMeD ou téléchargeable à cette adresse web :

http://www.remmed.org/html/fr_publications.html

RÉSEAU MÉDICAMENTS & DÉVELOPPEMENT

BULLETIN D'ADHÉSION

M. Mme Mlle Nom, Prénom:

Adresse complète: Tél:

Montants des cotisations : 50 F : étudiants - 250 F : cotisation normale - 500 F : cotisation associations - 1500 F : cotisation entreprises.
50 F : Résidents dans les PED (hors expatriés)

Souhaite: adhérer à ReMeD à titre individuel adhérer à ReMeD à titre institutionnel
 obtenir des informations complémentaires sur l'association être inscrit sur la liste des Experts-Santé-Développement

Spécialité: Administrateur-gestionnaire Economiste de santé Ingénieur bio-médical ou maintenance
 Cadres paramédical Pharmaciens Médecins de santé publique Autres

- ReMeD contribue à la définition et à la mise en œuvre de stratégies pharmaceutiques grâce à ses groupes de travail, ses ateliers et ses documents d'aide à la décision.
- ReMeD met à la disposition des organismes nationaux et internationaux une banque d'experts pluridisciplinaires.
- ReMeD participe à des actions de formation, de recherche dans le domaine du médicament et du développement.

Bulletin-réponse
à adresser à :

ReMeD
35, rue Daviel
75013 Paris

Tél. 01.53.80.20.20
Fax. 01.53.80.20.21

E-mail :
remed@remed.org

Au-delà de la prise en charge thérapeutique Rôle des pharmaciens dans la prévention du sida

Ntambwe Gustav Malangu*

Le pharmacien intervient dans la prise en charge thérapeutique des malades du sida au niveau de l'approvisionnement et de la dispensation des antirétroviraux, ainsi que dans le suivi des traitements. De plus, le pharmacien a un rôle important à jouer dans la prévention de l'infection par le VIH, compte tenu de sa formation et de son secteur d'activité.

Promotion de la santé, éducation pour la santé et mobilisation sociale

Dans le domaine du sida, le pharmacien doit informer et sensibiliser sur les moyens préventifs de l'infection par le VIH et sur la nécessité de connaître son état sérologique. Il doit encourager ceux qui sont séronégatifs à le demeurer et ceux qui sont séropositifs à ne pas propager la maladie. Il peut aussi inciter à la prévention de la transmission mère-enfant.

Le pharmacien doit contribuer à la mobilisation sociale, notamment dans la création de groupes de support, d'associations ayant des objectifs ciblés, par exemple celles qui s'occupent d'informer les chauffeurs de camions et de leur procurer des préservatifs.

Il peut assister les personnes concernées par la maladie ou leurs familles dans la rédaction des demandes d'aide financière, les guider dans les procédures à suivre, les aider dans leur gestion, les sensibiliser sur la nécessité de prendre une assurance pour l'éducation de leurs enfants. C'est actuellement ce que nous faisons là où je travaille.

Promotion et distribution de préservatifs

Comme nous le savons tous, les préservatifs constituent le moyen préventif le plus efficace, le plus accessible et le moins coûteux. Plusieurs études ont cependant montré que leur utilisation n'est pas encore au niveau souhaité. Les programmes de "marketing social" s'adressent aux pharmacies pour rendre accessibles les préservatifs

aux clients qui veulent les acheter plutôt qu'utiliser ceux qui sont distribués gratuitement. Il faut encourager les clients, qui les payent ou non, à les utiliser le plus souvent possible, ou mieux pour chaque rapport sexuel. C'est d'autant plus nécessaire dans les pays où le taux de séropositivité et l'incidence des maladies sexuellement transmissibles sont élevés.

Le pharmacien peut organiser des séances d'éducation, personnelle ou en groupe, pour montrer le mode d'emploi des préservatifs et informer sur les moyens de s'assurer de leur qualité.

Participation à la recherche et à l'information - Lobby

La recherche opérationnelle sur les aspects sociaux et thérapeutiques du sida peut être faite par le pharmacien dans la limite de ses connaissances et des moyens disponibles. Il est triste de noter que très peu de pharmaciens dans les pays en développement sont impliqués dans la recherche sur le sida.

Le rôle du pharmacien est aussi de former et d'informer sur les nouveaux médicaments, le suivi des traitements, les effets indésirables, les conditions d'utilisation, les coûts, etc. Il s'adressera en groupe ou individuellement, aux cliniciens et aux infirmiers, aux sages-femmes, aux conseillers sur le sida, aux femmes enceintes, aux patients qui ont besoin d'informations ou d'éclaircissements sur la maladie et sa thérapie.

Le pharmacien doit encore rassembler et mettre à disposition les publications utiles et recommandables à ses clients ainsi qu'aux associations.

Il peut et doit collaborer aux projets relatifs à la législation et à la politique touchant le sida, aux analyses pharmaco-économiques qui peuvent faciliter les décisions sur le choix des médicaments ou autres interventions en rapport avec le sida.

Pourquoi le pharmacien doit-il participer ?

- Parce que le pharmacien est un "Monsieur", comme disait un de mes professeurs. Il est une personne connue et respectée, même si dans les PED il ne jouit pas d'une aussi grande estime qu'en Europe.
- Parce que le sida est un fléau, une catastrophe, il exige l'effort de tous.
- Parce que cela fait partie de notre responsabilité sociale et professionnelle

Par où faut-il commencer ?

- Commencez là où vous êtes. S'il n'y existe pas de structure qui sensibilise le public sur le sida, il vous faut la créer.
- Si une telle structure existe, rejoignez-la.

Le rôle du pharmacien est certainement plus large qu'on ne le pensait. Un effort concerté est nécessaire si nous voulons remplir ce rôle correctement.

* Maître de conférences, Medunsa School of Pharmacy Afrique du Sud.

Références

- National Department of Health "HIV/ AIDS and STD strategic plan for South Africa 2000-2005".
- Anonyme "HIV/AIDS and STI : the role of the pharmacist" *Pharmaciae* 2001 ; 9 (4) : 5-6.
- Hayes RJ, Schulz KF, Plummer FA "The co-factor effect of genital ulcers on the per-exposure risk of HIV transmission in sub-Saharan Africa" *J Trop Med Hyg* 1995 ; 98 : 1-8.
- Peltzer K "Factors affecting condom use among South-African university students" *East Afr Med J* 2000 ; 77 (1) : 46-52.
- Lamptey PR, Price JE "Social marketing sexually transmitted disease and HIV prevention: a consumer-centered approach to achieving behaviour change" *AIDS* 1998 ; 12 (suppl 2) : S1-S9.

Vingt ans après : quelles recherches sur le sida pour l'Afrique ?

Jean-Loup Rey*

La prévention doit rester prioritaire

Pourquoi le vieil adage "mieux vaut prévenir que guérir" ne serait-il pas valable pour le sida ? L'Histoire des maladies montre que le contrôle d'une épidémie ou l'éradication d'une maladie ne se réalise que par la conjugaison de plusieurs moyens.

Il est urgent de pouvoir proposer des moyens de prévention primaire de la transmission sexuelle autres que l'abstinence et le préservatif, ces moyens devraient être disponibles sans tarder. En particulier, il est primordial de pouvoir proposer aux femmes un moyen qu'elles contrôlent : la disponibilité de produits virucides locaux efficaces est alors un défi prioritaire.

Dans le domaine des préservatifs, il est probable que l'augmentation du nombre d'usagers (30 millions vendus en Côte d'Ivoire en 2001 versus 150 000 en 1986) se traduira par une augmentation du nombre d'allergies au latex. Il est donc très important de prévoir la mise à disposition de préservatifs sans latex ou non allergisants, et à prix accessibles. Sinon l'usage global des préservatifs en pâtira et dix années d'efforts pour changer les comportements seront réduites à néant.

Un vaccin de prévention primaire ⁽¹⁾ sera utile mais il faut en moyenne 15 ans pour parvenir à la mise sur le marché d'un vaccin classique. Pour le moment, tous les candidats sont des vaccins de prévention secondaire (dont les effets sur l'épidémie seront quantitativement négatifs) ou des vaccins primaires dont la

durée d'efficacité est courte (moins de 5 ans) et qui poseront donc des problèmes graves d'application et de suivi.

Le domaine du traitement doit s'élargir

Il a fallu trois ans pour que 1 % des malades potentiels soient traités par des antirétroviraux (ARV). Compte tenu des dysfonctionnements des systèmes de santé, on peut espérer que 5 à 10% des malades seront bénéficiaires des ARV dans les cinq années à venir. Donc plus de 90 % des malades potentiels devront être pris en charge en traitant les infections opportunistes (sensiblement différentes au Nord et au Sud), ou en améliorant leur immuno-compétence. Ces deux domaines n'étant plus (ou peu) étudiés dans le Nord, il est urgent que les recherches se multiplient au Sud. Dans le cas contraire, les discussions sur le prix des antirétroviraux resteront un prétexte pour laisser mourir les malades du Sud sans soins.

Les antirétroviraux actuels ont des effets péjoratifs sur la dynamique de l'épidémie en augmentant, de façon parfois massive, le nombre de virus qui circulent et se transmettent entre les individus. Il est donc primordial que des ARV virucides ⁽²⁾ soient disponibles très rapidement : alors traitement et prévention seront réellement complémentaires. Des recherches dans ce sens existent, il est utile de rappeler que leurs résultats seront encore plus importants pour le Sud que pour le Nord. De plus, avec ces médicaments le traitement pourra devenir meilleur en terme de rapport coûts/efficacité.

Nota bene

La majorité des recherches se réalisent en amont du "terrain", sauf les essais thérapeutiques. Les instituts de recherche du Nord ne doivent pas l'oublier : ils sont les seuls à pouvoir assurer la recherche fondamentale et des comptes leur seront demandés s'ils ne remplissent pas ce rôle.

Parallèlement, ils peuvent (et doivent) aider les chercheurs du Sud dans les domaines où ils sont irremplaçables, comme les études de terrain et les essais thérapeutiques avec les populations concernées.

Les recherches faites pour améliorer les connaissances, et dont les applications ne sont pas directement au bénéfice des populations, sont exclues de ce propos. C'est le cas en particulier des recherches pour une meilleure connaissance des différents virus ou variants, ou encore des raisons pour lesquelles certaines aires géographiques sont temporairement ou plus longuement épargnées (Nigeria, Madagascar).

* Médecin de santé publique, FSTI.

(1) La prévention primaire consiste à éviter la contamination par l'agent infectieux ; la prévention secondaire consiste à éviter le développement de la maladie, une fois que l'infection existe ; la prévention tertiaire consiste à éviter les complications, une fois que la maladie s'est développée.

(2) Les ARV actuels ne détruisent pas le virus et n'atteignent pas certains virus logés dans les sanctuaires. Ils ne diminuent que de façon très partielle (et discutée) l'infectiosité des patients traités.

Les limites du programme "ACCESS" L'exemple du Gabon

Hélène Degui*

Le programme "Accelerating Access" a été lancé par Onusida en partenariat avec plusieurs agences des Nations unies et les firmes pharmaceutiques qui détiennent les brevets des antirétroviraux (ARV). Au Gabon, le programme s'est concrétisé en avril 2001 par la signature de conventions avec 4 firmes pharmaceutiques (MSD, BMS, GSK et Boehringer). Le gouvernement gabonais a mis alors en place

une dotation spéciale pour l'achat des ARV.

Ce programme a débuté effectivement en septembre 2001 par les premières factures proforma et l'émission des factures nécessaires aux règlements anticipés par les conventions.

Depuis cette date, la mise en œuvre du programme s'est heurtée à de nombreuses

difficultés, liées principalement aux modalités commerciales des conventions.

Des retards de livraison

Comme prévu par les conventions, le règlement des factures a été effectué par avance. Le délai entre le règlement et la

*Pharmacien conseiller technique du Ministre de la Santé Publique du Gabon

livraison (par avion) a été de 2 mois pour tous les fournisseurs.

Mais le 4^e fournisseur a livré le quart de la commande après 2 mois, et le reste seulement 4 mois plus tard. Selon ce fournisseur, la production n'avait pas anticipé la demande, bien que des engagements sur les quantités à fournir aient été pris en avril, et le règlement effectué en septembre (gain en trésorerie pour le fournisseur : 6 mois).

Par ailleurs, certains laboratoires nous ont proposé des produits à date de péremption à 6 mois au lieu des règles normales qui sont de 1 à 2 ans selon le produit. Nous avons bien sûr refusé ces livraisons, et il a donc fallu attendre les lots suivants ("gain" de 2 mois supplémentaires pour le fournisseur).

Complications liées à l'identité des devises exigées

Une des firmes a exigé un règlement en dollars, alors que la filiale de production est en Europe. Or, le Gabon étant dans la zone CFA, le Trésor Public qui effectue directement le règlement ne peut (veut) pas faire de paiements autrement qu'en euros ; ce qui occasionne des négociations interminables avec le service comptable du fournisseur.

Avec une autre firme située en Grande-Bretagne, les règlements effectués en Fcfa, puis transformés en euros, sont enfin crédités en livres, ce qui nous oblige à leur renvoyer 3 ou 4 fois les copies des virements.

Nos interlocuteurs ne peuvent pas comprendre que le programme d'accès aux ARV dans les pays en développement n'a pas été accompagné d'une logistique de multinationale, capable de répondre à chaque sollicitation de chaque service (ventes, marketing, comptabilité, fabrication, et pour finir service d'expédition) et en langue anglaise notamment avec les interlocuteurs hollandais et anglais (aucun de mes collègues gabonais ne parle anglais).

Refus des livraisons en DDU (1)

Toutes les firmes ont refusé d'effectuer les livraisons dans les conditions habituelles de gestion des achats de médicaments du secteur public, c'est-à-dire en DDU. Il faut donc prévoir pour chaque expédition des budgets annexes pour le règlement du transit et de la douane, ce qui multiplie les documents à gérer.

Il semble que les programmes d'accès aux ARV en Afrique soient des "sous-clients" qui n'ont pas la possibilité de bénéficier des conditions habituelles ac-

cordées par nos fournisseurs pour tous les autres achats.

Difficultés liées aux références portées sur les conventions.

Les listes de produits incluses dans les conventions ont été limitées. En particulier, les médicaments de dosage faible ne sont pas accessibles. Or les malades africains mis sous traitement sont le plus souvent à des stades cliniques avancés qui ne permettent pas l'administration de dosages forts.

Le programme du Gabon n'a pas pu obtenir les dosages suivants, au motif que ces références ne faisaient pas partie des conventions : Stocrin^o en sirop et en gélules à 100 mg et 50 mg, Crixivan^o gélules 200 mg, Retrovir^o IV. Un autre mode d'approvisionnement devra être trouvé pour traiter les enfants et les adultes de petit poids.

Difficultés avec des firmes n'ayant pas signé de convention avec le Gabon

Une firme, qui fournit également des réactifs, n'a pas signé de convention avec le Gabon, mais a sous-traité l'organisation du programme d'accès aux ARV à une ONG irlandaise. Un dossier a été rempli selon le formulaire obtenu sur internet et envoyé le 4 janvier, mais aucune réponse n'est parvenue sur la possibilité d'acheter des produits.

Il faut signaler une firme qui a signé une convention avec l'Initiative Onusida, mais qui n'a pas baissé les prix de ses produits, que nous n'avons donc pas achetés.

Médicaments contre les maladies opportunistes

Les fournisseurs de médicaments contre les maladies opportunistes n'ont pas signé de convention avec l'Initiative Onusida. Il n'est pas possible de les acquérir dans les conditions actuelles. Des solutions devront être trouvées par ailleurs.

Réactifs et divers matériels de laboratoire

Un seul fournisseur de réactifs a accepté de traiter en direct avec le programme d'accès aux ARV du Gabon ; les autres ont refusé toute négociation d'accès direct. Pour de nombreuses références, nous devons donc passer par des représentants locaux qui facturent leurs prestations aux tarifs du secteur privé, voire plus élevés. Il aurait dû être possible de mettre en place un système de relation avec les fournisseurs de réactifs et de matériels,

similaire à celui engagé avec les fournisseurs de médicaments.

Conclusion : des progrès, mais un système à améliorer

Des progrès indéniables ont été réalisés pour l'accès aux antirétroviraux et aux soins. Les négociations par le système obtenu avec l'Initiative Onusida sous la pression internationale ont permis de prendre en charge un nombre important de malades.

Toutefois, il est clair que la baisse des prix obtenue au Gabon a été effectuée sur la base d'un service "au rabais" par rapport aux relations habituelles avec ces mêmes fournisseurs dans le cadre des achats "autres", qu'il s'agisse de spécialités ou de génériques de marque.

La mise à disposition des antirétroviraux a nécessité la mise en œuvre de circuits complexes, tant pour des raisons liées à leurs propriétés pharmacologiques qu'aux engagements de contrôle des circuits de distribution qui étaient à la base des conventions signées avec les fournisseurs.

La multiplication des intervenants, l'absence de correspondant commercial spécialisé (une seule firme a désigné une personne sur place), la livraison de "queues de production" (malgré les plans d'achat fournis à l'avance) et le refus de conditions logistiques pratiques rendent très complexe le travail de gestion et de dispensation de ces produits et matériels. Or, ces aspects gestionnaires constituent un des points clés de la réussite de ce programme.

La transmission d'informations est dirigée uniquement vers les prescripteurs (sur le modèle français). Les gestionnaires et les pharmaciens dispensateurs doivent en permanence aller chercher sur internet les informations pertinentes concernant telle ou telle contre-indication ou nouvelle association ou nouveau dosage, ce qui représente une raison supplémentaire de lassitude.

Compte tenu de l'ensemble des difficultés constatées, il semble nécessaire d'envisager des interlocuteurs plus proches et plus compréhensifs des difficultés techniques rencontrées par les pays en développement. L'inadéquation entre les circuits commerciaux des firmes multinationales et les capacités de gestion des acheteurs et des gestionnaires des programmes devrait conduire à modifier le système afin de faciliter la gestion des antirétroviraux, qui conditionne la réussite des projets.

(1) DDU : delivered duty unpaid, rendus droits non acquittés.

Les limites du programme "ACCESS" L'exemple du Maroc

Hakima Himmich*

Grâce au succès de l'expérience limitée d'accès aux thérapies antirétrovirales, démarrée en juillet 1999, avec le soutien du FSTI⁽¹⁾, le Maroc a été le premier pays à faible prévalence pour le VIH/SIDA et l'un des premiers pays africains à négocier avec les laboratoires dans le cadre de l'initiative ACCESS de l'ONUSIDA.

Les négociations ont eu lieu en avril 2001. Nous étions très heureux de ce que nous considérons comme une chance inespérée pour un pays à faible prévalence de l'infection à VIH.

Malheureusement nous n'avons pas tardé à tempérer notre enthousiasme et ce pour plusieurs raisons, les unes spécifiques au Maroc, les autres valables pour tous les pays.

La première mauvaise surprise a été le refus des laboratoires BMS et MSD d'accorder au Maroc les mêmes prix qu'en Afrique subsaharienne sous prétexte que, d'après les critères de ces laboratoires, le Maroc n'est pas un pays pauvre. Ces deux laboratoires ne nous ont accordé qu'une réduction de 50% sur les ARV inclus dans l'initiative ACCESS. Depuis, ces mêmes laboratoires ont accordé les mêmes prix qu'en Afrique sub-saharienne, au Chili et à la Roumanie.

Le laboratoire Roche n'a pas daigné négocier avec le Ministère de la Santé et à ce jour nous ne bénéficions pas des prix

ACCESS qui, de toute façon, sont à peine différents des prix du marché.

GSK et Boehringer nous ont accordé les mêmes prix qu'en Afrique subsaharienne mais pour en bénéficier il faut commander les ARV non pas au Maroc mais à leurs services export à l'étranger, procédure totalement incompatible avec les modalités d'achats de l'administration marocaine. De ce fait le Ministère n'a pas encore pu avoir les ARV de l'appel d'offres 2001 et 2002.

Plus récemment, Abbott a lancé une initiative offrant deux ARV, le ritonavir et le lopinavir, à prix réduits : un vrai chemin de croix pour en bénéficier.

Il nous a fallu remplir de nombreux formulaires et attendre des mois. Lorsque enfin nous avons obtenu la certification, il nous a été impossible de bénéficier des nouveaux prix parce que le laboratoire qui commercialise les produits d'Abbott au Maroc n'était même pas au courant de l'initiative, parce que l'équipe en charge de cette initiative, basée en Afrique du Sud, n'avait pas la moindre idée des modalités de commercialisation des produits d'Abbott, au Maroc. C'est ainsi que nous ne bénéficions toujours pas de ces nouveaux prix.

Par ailleurs, comme tous les pays qui ont adhéré à ACCESS, nous sommes sérieusement handicapés par le nombre limité d'ARV bénéficiant d'une réduction

de prix. Il ne nous est pas possible de faire bénéficier nos patients des récentes recommandations en matière de thérapie antirétrovirale et surtout nous ne pouvons pas adapter le traitement en cas de toxicité ou de développement de résistances, ce qui est déjà le cas pour 17% des patients.

Par ailleurs au moment où les patients peuvent être traités, en Occident, par 4 comprimés par jour, nos patients en prennent entre 9 et 15 par jour. La prescription correcte et efficace des ARV ne peut se concevoir sans détermination de la charge virale et numération des CD4, le programme ACCESS n'a rien prévu pour cela : actuellement ces examens biologiques coûtent deux à trois fois plus cher au Maroc (et dans les autres PED) que dans les pays occidentaux et sont donc inaccessibles.

Par ailleurs, le diagnostic de l'infection à VIH étant fait à un stade tardif dans 60% des cas et les multithérapies n'étant pas généralisées nous avons à traiter de nombreuses infections opportunistes à un coût extrêmement élevé, plus élevé que dans les pays occidentaux.

* Présidente de l'ALCS.

(1) Maroc, programme d'accès aux antirétroviraux, F. Marhoub et H. Himmich, ReMeD 2001, n°25: 18-19.

Pour améliorer l'accès à des antirétroviraux de qualité

Le 20 mars 2002, l'Organisation mondiale de la santé à Genève a annoncé qu'elle avait évalué la qualité des médicaments contre le VIH pour rendre les traitements plus accessibles aux pays démunis⁽¹⁾ et a publié la première liste des 40 produits de huit fabricants de spécialités et de médicaments génériques conformes aux normes qu'elle recommande. Cette première liste comporte onze antirétroviraux, avec lesquels plusieurs trithérapies sont possibles, et cinq produits pour les infections opportunistes⁽²⁾.

Sous la direction de l'OMS, cette initiative fait appel à l'expertise de l'UNICEF

et du Secrétariat de l'ONUSIDA et reçoit l'appui du Fonds des Nations Unies pour la population (FNUAP) et de la Banque mondiale.

Ainsi que l'a déclaré Gro Harlem Brundtland, Directeur général de l'OMS : "Ce projet démontre les contributions essentielles que peuvent apporter les laboratoires, qu'ils fassent de la recherche ou produisent des médicaments génériques, dans les domaines de l'innovation, de la qualité et de l'accès aux médicaments essentiels. Nous voulons voir se développer l'accès des malades à des soins de qualité, notam-

ment pour des maladies comme le VIH/SIDA qui les maintiennent dans un état de pauvreté et freinent le développement économique de leur communauté."

(1) Communiqué de presse conjoint ONUSIDA/UNICEF/OMS : premiers résultats de l'initiative pour améliorer l'accès à des médicaments de qualité contre le VIH. <http://www.unaids.org/whatsnew/newadds/index.html>

(2) <http://www.who.int/medicines/>

Le projet pour l'accès à des médicaments et à des diagnostics du VIH/SIDA de qualité fait partie de la stratégie d'ensemble du système des Nations Unies pour améliorer l'accès aux traitements. Cette stratégie est conçue pour encourager une utilisation rationnelle des médicaments, les mettre, ainsi que les diagnostics, à des prix abordables, assurer un financement durable et établir des systèmes fiables de santé et d'approvisionnement.

"Ce dispositif aidera les pays, ainsi que l'UNICEF et d'autres institutions, à acheter des produits de qualité pour le

traitement du VIH", explique Carol Bellamy, Directeur général de l'UNICEF.

"Cette initiative des Nations Unies représente une étape importante pour accroître le nombre de fournisseurs agréés de médicaments anti-VIH et améliorer les conditions d'achat pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA dans les pays en développement," a déclaré Peter Piot, Directeur exécutif de l'ONUSIDA. "Nous espérons que ce projet donnera aux séropositifs un meilleur accès à des médicaments abordables et de bonne qualité."

Le projet pilote évalue les produits pharmaceutiques en fonction des normes de qualité recommandées par l'OMS et du respect des bonnes pratiques de fabrication. C'est le commencement d'un processus continu qui permettra d'ajouter des produits et des fournisseurs sur cette liste, après avoir établi qu'ils respectent bien les normes.

(3) <http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/access-hivdrugs.shtml>

SÉCURITÉ TRANSFUSIONNELLE

Premier séminaire de formation continue au Togo Lomé 19-23 novembre 2001

Marie-Louise North

Le besoin d'une formation en sécurité transfusionnelle s'était imposé lors des journées de biologie médicale consacrées à la transfusion sanguine, organisées par ReMeD à Lomé en novembre 1999⁽¹⁾. Les participants avaient alors exprimé le souhait d'une formation continue de tous les acteurs de la transfusion sanguine, adaptée à la problématique de chaque pays.

Un projet de formation, modulable en fonction des besoins et des possibilités de chaque pays, a été élaboré en collaboration avec l'OMS et l'Établissement français du sang. Cette formation s'adresse aux médecins, pharmaciens et divers techniciens intervenant lors de la transfusion sanguine, sous forme d'un séminaire d'une semaine. La sécurité transfusionnelle et la démarche qualité au quotidien en sont les principaux objectifs. Un thème est abordé chaque jour, avec un bref rappel théorique et une présentation des nouvelles perspectives. Une large place est réservée aux discussions et aux exercices pratiques avec le matériel et les réactifs utilisés dans le pays.

C'est ainsi que le 1^{er} séminaire de formation continue s'est déroulé à Lomé à la Faculté mixte de Médecine et Pharmacie. Il a été organisé sous l'égide de ReMeD en collaboration avec la Direction de la pharmacie et des laboratoires du Togo et pris

en charge par l'Ambassade de France au Togo, service de coopération.

Ce séminaire a été encadré par quatre intervenants : le Professeur Yvon Segbéna⁽²⁾ et Marie-Louise North⁽³⁾ pour la partie théorique, Mme P. Ehlant et Mr Yaké, techniciens supérieurs, pour les travaux pratiques. Il a réuni 21 participants togolais : 2 médecins, 1 pharmacien et 18 techniciens exerçant dans le domaine de la transfusion dans les différentes régions du pays.

Une évaluation anonyme des connaissances a été faite en début et en fin de séminaire, un code étant attribué à chaque participant. Cette évaluation a montré un score moyen positif, montrant que l'enseignement proposé était adapté et répondait à un besoin.

En fin de séminaire, un plan d'action a été élaboré. Un document identifiant les principales actions à entreprendre a été remis à chaque participant. Ce document permettra une évaluation annuelle de la démarche qualité en sécurité transfusionnelle des différents centres de transfusion.

L'action entreprise durant cette semaine devrait se poursuivre. Un projet de formation continue annuelle sur 4 ans est à l'étude avec les autorités du Togo. Il comporterait 4 modules : qualification biologique du don ; distribution et utilisation thé-

rapeutique des produits sanguins ; sélection des donneurs et prélèvement des produits sanguins ; préparation, conservation et transport des produits sanguins.

On peut conclure que ce premier séminaire a été une réussite grâce à une mobilisation exemplaire des organisateurs et des intervenants togolais. D'autres projets de séminaires du même ordre pourront être élaborés à la demande et avec la collaboration d'autres pays, en tenant compte chaque fois de leurs besoins et de leurs possibilités.

La démarche de qualité et de sécurité en transfusion sanguine s'inscrit dans la lutte contre la transmission du sida et des hépatites virales. Des mesures bien conduites et une prise de conscience de tous les acteurs et utilisateurs sont pour cela indispensables.

(1) G. Blavy "Politique transfusionnelle : rationalisation et développement" ReMeD 2000 ; 23 : 17.

(2) Professeur agrégé d'hématologie à la Faculté de médecine de Lomé.

(3) Ancien Directeur-adjoint de l'Établissement français du sang d'Alsace, Maître de conférence honoraire à la Faculté de médecine de Strasbourg.

12^e Liste modèle OMS – avril 2002

“On entend par **médicaments essentiels** les médicaments permettant de répondre aux besoins de la majorité de la population en matière de soins de santé ; ils doivent être disponibles à tout moment en quantités suffisantes et sous les formes pharmaceutiques appropriées, à un prix abordable pour la collectivité”.

La révision biennale de la “Liste modèle OMS des médicaments essentiels” par un comité international d'experts s'est déroulée du 15 au 19 avril 2002 à Genève. La nouvelle Liste, la 12^{ème} depuis la première publiée en 1977, a été rendue publique dès le 22 avril sur le site internet de l'OMS, accompagnée des documents de la session et des recommandations du comité ⁽¹⁾.

Cette Liste comprend 325 principes actifs, dont 10 nouveaux antirétroviraux et un nouvel antipaludique dans la liste principale, ainsi que 8 nouveaux antibactériens destinés au traitement des tuberculoses multirésistantes dans la liste complémentaire.

Dix nouveaux antirétroviraux dans la Liste

Dans la Liste modèle antérieure, figuraient uniquement la névirapine et la zidovudine, mais seulement pour leur indication dans la prévention ou la réduction de la transmission du VIH de la mère vers l'enfant. L'inclusion dans la liste 2002 des antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH a été qualifiée de “grande avancée dans une approche globale du sida” de la prévention jusqu'aux soins” qui pourrait contribuer à élargir considérablement l'accès au traitement au cours des prochaines années” dans le communiqué de presse OMS du 22 avril 2002.

Les antirétroviraux nécessaires à la trithérapie étant désormais considérés par l'OMS comme des “médicaments essentiels”, la mise en œuvre et l'interprétation des lois sur la propriété intellectuelle dans le sens de la santé publique devrait normalement se traduire par des mesures concrètes en faveur de l'accessibilité financière au traitement dans les pays démuniés, qui sont les plus touchés par le sida ⁽²⁾.

Des directives pour le développement de la trithérapie sont proposées dans un guide pratique élaboré par l'OMS (dispo-

nible sur le site internet). Le protocole mis au point devrait permettre de définir un traitement de première ligne parmi les antirétroviraux sélectionnés dans la Liste modèle et des critères de choix parmi les différents régimes thérapeutiques ; de développer les moyens de surveillance des réponses thérapeutiques et de prévenir les effets toxiques ; de faciliter la formation des professionnels de santé, ainsi que l'information des patients. Ce guide, disponible actuellement en anglais, sera traduit en français.

Une nouvelle association antipaludique

L'association *artemether + luméfantine* a été incluse dans la liste principale pour le traitement curatif du paludisme dans les régions où *Plasmodium falciparum* est résistant aux autres antipaludiques.

La décision du comité d'experts est basée sur la nécessité d'associer l'artémisine ou ses dérivés à un autre schizonticide pour réduire le développement de la résistance, et sur les résultats des essais cliniques montrant l'efficacité de cette association et sa tolérance à la dose fixée.

Dans la Liste modèle, *artemether + luméfantine* n'est pas précédé du carré signifiant qu'il s'agit d'un exemple et que d'autres associations similaires pourraient être utilisées, alors que ce produit, commercialisé sous le nom de Coartem^o et Riamet^o et enregistré dans 74 pays, est toujours protégé par un brevet. Cependant, Novartis, titulaire du brevet, a proposé une stratégie de prix différenciés selon les pays, notamment pour le secteur public des pays en développement ⁽³⁾. L'inclusion dans la Liste modèle d'autres associations similaires (avec l'*amodiaquine* notamment) exige, selon le comité d'experts, des études complémentaires.

Transparence des procédures de mise à jour et de diffusion de la Liste modèle

Le mode de sélection de la Liste modèle et l'insuffisance des informations justifiant les choix du comité d'experts étaient remis en cause depuis plusieurs années. De nouvelles procédures, soumises au préalable à l'appréciation de nombreux partenaires intéressés, ont été adoptées et mises en pratique dès la session de 2002.

La publication immédiate (sur internet) de la liste révisée proposée, ainsi que celle de divers dossiers s'y rapportant, en témoignent.

Désormais, les méthodes utilisées pour inclure ou retirer un médicament de la Liste seront exposées clairement à partir des données de la “médecine basée sur des preuves”. Une information sera fournie sur la prévalence de la maladie, sur l'efficacité dans les différentes situations cliniques, sur les preuves d'innocuité, les précisions d'emploi, ainsi que des données comparatives de coût/efficacité entre les traitements disponibles. Le coût du traitement ne doit pas constituer un motif d'exclusion d'un médicament qui est conforme aux critères établis.

Les départements de l'OMS spécialisés dans les pathologies prioritaires seront associés à la sélection des médicaments. Des représentants de diverses organisations, y compris de groupes de défense des droits des patients et de l'industrie pharmaceutique, pourront contribuer à l'activité du comité d'experts en tant qu'observateurs.

La documentation sur les médicaments essentiels intégrera les informations provenant non seulement de l'OMS et des centres collaborateurs (Oslo, Uppsala) mais aussi de sources extérieures (bibliothèque Cochrane, UNICEF, Management Sciences for Health, Médecins sans Frontières, British National Formulary et autres organismes indépendants).

Les nouvelles procédures de sélection et de diffusion de la Liste modèle, ainsi que la bibliothèque des médicaments essentiels, constituent un exemple méthodique et un appui important aux travaux des comités chargés de réviser les listes nationales et de contribuer à l'usage rationnel des médicaments.

(1) <http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/expertcomm.shtml>

(2) Dumoulin J et Maville E “Prix et accès aux antirétroviraux dans les pays du Sud” ReMed 1999 n°22 : 2-5.

Dumoulin J “Accessibilité aux antirétroviraux” ReMed 2001 n° 24 : 1-7.

(3) Le dossier pour l'inclusion d'artemether et luméfantine dans la Liste modèle (essais cliniques, mode d'emploi, prix, etc.) est disponible sur le site internet de l'OMS.

En conclusion

La révision et la publication de la liste, reconnaissant principalement le traitement du sida comme "essentiel", sont intervenues peu avant l'Assemblée Mondiale de la Santé de 2002. Pour améliorer l'accessibilité aux médica-

ments essentiels, l'Assemblée mondiale a adopté une résolution dite historique, en demandant au directeur général de l'OMS de "prendre les mesures voulues [...] pour promouvoir un système de prix différenciés des médicaments essentiels, fondé sur le marché, pour

des pays à revenu élevé, à revenu intermédiaire et à faible revenu". Cette prise de position pourrait se traduire par une amélioration de l'accessibilité des médicaments essentiels pour ceux qui en ont le plus besoin. Il reste à en obtenir des résultats concrets.

Listes nationales de médicaments essentiels

Des principes à la mise en pratique

La Liste modèle OMS des médicaments essentiels est seulement un exemple pour orienter la sélection de listes nationales, déterminées en fonction des besoins prioritaires et des capacités techniques et financières de chaque pays. En 1999, 156 pays disposaient d'une liste nationale officielle de médicaments essentiels, actualisée depuis moins de 5 ans pour 127 d'entre eux (1). Les données sur la composition de ces listes et sur l'impact des modifications de la Liste modèle OMS dans les révisions nationales sont peu disponibles. Une analyse de 37 listes nationales, provenant de 22 pays d'Afrique, 9 d'Asie et du Pacifique, 5 d'Amérique latine et 1 d'Océanie a été réalisée dans le cadre d'une thèse pour le diplôme de docteur en pharmacie^(a) (2). Elle a montré que la sélection des médicaments ne répondait pas toujours aux critères du principe de médicaments essentiels, confirmant une information publiée en 1998 (3).

Des écarts quantitatifs : de 136 à 510 principes actifs

Dans les 22 listes de pays d'Afrique, le nombre de principes actifs (DCI^(b)) s'échelonnait entre 136 aux Comores et 268 au Congo ; en Amérique latine, de 169 au Panama à 302 au Guatemala. Dans les pays d'Asie et du Pacifique, le nombre de DCI allait de 188 en Mongolie jusqu'à 510 aux Maldives, en passant par 277 en Inde et 380 au Pakistan.

Ces listes, publiées entre 1991 et 1998, ont été comparées à la liste modèle OMS de 1995 qui comptait alors 289 DCI. La proportion de DCI de la liste OMS figurant dans les listes nationales allait de 37 % à 97 % (moyenne 70 %), parfois basse même dans des listes relativement courtes, comme celles du Congo (46 %), de Côte d'Ivoire (51 %). L'auteur de la thèse n'a pas pris en compte le fait que de nombreuses DCI de la liste OMS soient données comme "exemples d'un groupe thérapeutique", des produits similaires pouvant leur être substitués : la concordance des listes nationales avec la liste OMS est sans doute ainsi un peu sous-estimée.

Des médicaments faisant double emploi

Selon le principe de "médicaments essentiels", chaque groupe thérapeutique devrait inclure un nombre limité de médicaments. Par exemple, la liste modèle propose un seul anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), l'ibuprofène, éventuellement substituable par un similaire, alors que plusieurs AINS figurent sur la plupart des listes nationales, et jusqu'à 9 aux Philippines.

Les antibactériens sont en nombre très variable suivant les listes nationales : dans les pays d'Afrique, de 11 aux Comores à 29 en Tanzanie ; en Asie, de 21 en Inde à 47 aux Philippines, dont 9 céphalosporines, 7 aminosides et 4 fluoroquinolones, alors que seules 2 céphalosporines, un aminoside et une fluoroquinolone figuraient dans la Liste modèle de 1995.

Le nombre de psychotropes diffère aussi selon les listes : dans les pays d'Afrique, il s'échelonne de 3 aux Comores à 13 en Tanzanie ; en Asie, de 8 en Inde à 28 aux Philippines, dont 8 benzodiazépines et 8 neuroleptiques, alors que la Liste modèle de 1995 comptait 7 psychotropes, dont 1 benzodiazépine et 3 neuroleptiques.

Des médicaments "non essentiels"

Selon les critères de sélection, les médicaments contenant plusieurs principes actifs ne sont admissibles que lorsque l'association offre un avantage démontré en termes d'efficacité thérapeutique, de sécurité et d'observance. Cependant, de multiples associations non justifiables figurent dans les listes analysées : antalgiques associés, vitamines (70% des listes), corticoïdes + antibiotiques (67%), etc.

Nombreux sont les groupes thérapeutiques inclus dans les listes nationales mais exclus de la Liste modèle : hypolipémiants, antiseptiques intestinaux, vasoconstricteurs locaux, antalgiques locaux, hormone de croissance, *érythropoïétine*, antifibrinolytiques, etc. ; de même pour les principes actifs, par exemple des fluidifiants bronchiques (40 % des listes), des amphéta-

mines, des anti-inflammatoires enzymatiques, etc.

Améliorer les processus de choix

Ces listes sont en réalité difficilement comparables, puisque leur objectif et leur niveau d'utilisation peuvent être différents : liste limitée au niveau des soins de santé primaires, liste bénéficiant de certains avantages (importation, production locale, remboursement, etc.) ; elles proviennent aussi de pays très différents sur le plan socio-économique. De plus, le mode de définition de ces listes ne figurait pas dans la thèse, ni le détail de la composition de chaque liste.

Quoiqu'il en soit, le principe de médicaments essentiels n'a pas prévalu en de nombreux cas. Les nouvelles procédures de sélection de la Liste modèle et la bibliothèque des médicaments essentiels devenue facilement accessible, pourront servir non seulement à la définition ou à la révision des listes nationales, mais aussi à la formation des professionnels de santé. À cet effet, chaque liste nationale devrait être largement diffusée et suivie d'une publication des arguments justifiant la sélection des médicaments qui en font partie et le retrait des médicaments exclus.

(a) Afrique du Sud, Bénin, Burundi, Cameroun, Comores, Congo, Côte d'Ivoire, Djibouti, Gabon, Guinée, Kenya, Lesotho, Madagascar, Malawi, Mali, Niger, Ouganda, Rwanda, Sénégal, Tanzanie, Zanzibar, Zimbabwe ; Inde, Maldives, Mongolie, Népal, Pakistan, Philippines, Syrie, Thaïlande, Yémen ; Bolivie, Dominique, Guatemala, Honduras, Panama ; Îles Cook.

(b) DCI : dénomination commune internationale.

(1) "L'utilisation des médicaments essentiels" OMS 2000, série de rapports techniques n° 895.

(2) Peretto M "Le concept des médicaments essentiels" Thèse Pharmacie, Grenoble 2001 : 286 pages.

(3) Weerasuriya K et Brudon P "Le principe de médicaments essentiels doit être mieux appliqué" Médicaments Essentiels Le Point 1998 ; n° 25 & 26 : 32-33.

DES "DISPOSITIFS MÉDICAUX ESSENTIELS"

Les dispositifs médicaux occupent une place importante dans les soins de santé. Disponibles sur le marché en grand nombre, il est nécessaire de les sélectionner en fonction des besoins, de leurs risques, de leur qualité et de leur coût. C'est pourquoi, il est urgent d'associer au concept de "médicaments essentiels" celui de "dispositifs médicaux essentiels". C'est ce qu'a fait ressortir le colloque sur la sécurité et la performance des dispositifs médicaux organisé à Alger du 25 au 27 juin 2002, sur l'initiative du Professeur Helali, Directeur du Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance d'Algérie.

Une définition claire du nouveau concept

Selon la définition proposée par le colloque d'Alger, les dispositifs médicaux essentiels sont *"des instruments, appareils, équipements et produits (à l'exception des produits d'origine humaine) ou tout article, utilisés chez l'Homme dans un but diagnostique, thérapeutique, d'atténuation d'une maladie ou de compensation d'un handicap, ayant une sécurité et une performance suffisantes, répondant aux besoins de*

santé de la majorité de la population et au savoir-faire des utilisateurs, pour un coût supportable pour la communauté". Cette définition implique donc la nécessité d'identifier d'abord les besoins et les compétences existant dans chaque contexte, avant de sélectionner une liste suffisante de dispositifs médicaux, pour chaque niveau du système de soins.

Une démarche qualité pour les dispositifs médicaux

La recherche de la qualité des dispositifs médicaux existe non seulement au niveau de l'approvisionnement, mais aussi de leur mode d'utilisation. Le colloque d'Alger a émis une série de recommandations sur les mesures à prendre dans ce domaine: réglementation, information, usage rationnel, matériovigilance, maintenance du matériel, gestion des déchets à risque infectieux, etc.

Ces recommandations représentent une large source de réflexion et permettront des échanges d'informations bienvenues entre les professionnels de santé, pharmaciens et médecins de différents pays.

APPEL À COMMUNICATION

Comment améliorer la production locale des médicaments traditionnels ?

Vous êtes pharmacien ou médecin et vivez dans un pays en développement. Si vous avez des connaissances sur les médicaments traditionnels et/ou participé à la fabrication de préparations à base de plantes médicinales, nous aimerions vous inviter à nous faire part de votre expérience dans ce domaine lors des Journées Internationales Pharmaceutiques de Paris, le 12 novembre 2002.

Il existe diverses formes d'utilisation des médicaments à base de plantes traditionnelles : tisane, teinture, sirop, gélule, comprimé, etc.

Pour les obtenir il faut tout connaître de la plante, vérifier son activité (usage traditionnel, étude de la toxicité, étude sur l'animal, études cliniques contrôlées) jusqu'à sa préparation galénique et sa dispensation.

Envoyez-nous un résumé de 20 lignes environ (+/- 500 mots) en détaillant plus particulièrement :

- la partie utilisée de la plante
- la forme galénique choisie (tisane, teinture, sirop, gélules, comprimés, etc.)
- les essais réalisés (usage traditionnel, étude de la toxicité, étude sur l'animal, études cliniques contrôlées)
- utilité et intérêt de développer cette préparation et d'élargir l'emploi de ce médicament dans le contexte actuel
- la législation qui pourrait contribuer au développement de ces médicaments

Date limite de l'envoi des résumés : 31 août 2002

A l'adresse suivante :

Réseau Médicaments et Développement - 35 rue Daviel, 75 013 Paris - Tél : 33 1 53 80 20 20

Fax : 33 1 53 80 20 21 - remed@remed.org

NOUVEAUX MÉDICAMENTS : SAVOIR DISCERNER LE VÉRITABLE PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE (suite de la page 1)

Cette ambiguïté est mise à profit par l'industrie pharmaceutique pour faire passer toute nouveauté comme étant un progrès thérapeutique.

Trois critères de progrès thérapeutique

Un nouveau médicament représente un progrès thérapeutique s'il a démontré une plus grande efficacité, et/ou de moindres effets indésirables, et/ou des avantages dans les modalités du traitement. Le progrès thérapeutique doit aussi être considéré en termes de coût afin d'être financièrement accessible aux populations concernées.

L'efficacité, prise comme critère de progrès thérapeutique, "doit être évaluée en pratique clinique quotidienne ["effectiveness" des anglo-saxons] et non seulement dans le cadre des essais cliniques [efficacité]" (1). Les essais cliniques devraient comparer le nouveau médicament au traitement reconnu comme le plus efficace, utiliser des critères de jugement cliniquement valables, être menés sur des populations représentatives, etc. Mais selon l'ISDB, "ceux contenus dans les dossiers d'évaluation des nouveaux médicaments sont souvent inadéquats [...] et amènent à des conclusions douteuses ou non pertinentes".

Les effets indésirables d'un nouveau médicament, surtout ceux qui sont rares mais graves, ne sont pas tous connus lors de sa mise sur le marché et ne seront décelés qu'après avoir été utilisés par une population suffisamment importante. De plus, les études de toxicité "précliniques" sont rarement accessibles ; les données de pharmacovigilance sont peu diffusées (1).

Les modalités de traitement, telles que la commodité d'emploi des médicaments ou la durée du traitement, peuvent améliorer l'observance, mais en même temps augmenter les risques d'effets indésirables.

Des progrès thérapeutiques entravés aux divers niveaux

Tous les acteurs intervenant dans la recherche et le développement des médicaments "partagent la responsabilité de susciter et de façonner le progrès thérapeutique".

La Déclaration de l'ISDB met l'accent sur "le manque de transparence et de contrôle démocratique des agences du médicament" financées souvent à plus de 50 % par les redevances des firmes pharmaceutiques. Cette dépendance financière risque de conduire à des autorisations de

mise sur le marché (AMM) accordées à des médicaments insuffisamment évalués, au mépris d'un véritable progrès thérapeutique.

Les organismes publics, les fournisseurs de soins et les systèmes d'assurance maladie consacrent peu de ressources à la recherche et aux essais cliniques destinés à des traitements délaissés par les industriels. De ce fait, "le monde universitaire n'a plus guère d'influence sur le choix des priorités de recherche en matière de progrès thérapeutique".

L'industrie pharmaceutique a donc presque un monopole dans la recherche thérapeutique "subordonnée aux stratégies marketing des firmes et non aux besoins réels des patients".

L'information sur les nouveaux médicaments, tributaire des fabricants

La promotion des nouveaux médicaments masque la distinction entre nouveauté commerciale, innovation technologique et progrès thérapeutique, "ce qui conduit les professionnels de santé et le public à succomber à la tactique du marketing et aux allégations des visiteurs médicaux et de la publicité".

Les essais cliniques dont les résultats sont défavorables à une "innovation" restent le plus souvent confidentiels et inaccessibles, à l'encontre des principes définis par l'Association médicale mondiale dans la Déclaration d'Helsinki (2).

Des pressions peuvent même s'exercer sur les gouvernements par des firmes pharmaceutiques. Des organismes de formation, des agences de presse et même des associations de patients reçoivent des subsides de l'industrie pharmaceutique, "ce qui fait obstacle à l'objectivité de l'information".

Des inégalités dans l'accès aux progrès thérapeutiques

Pour réduire les obstacles à l'émergence des progrès thérapeutiques et aux difficultés à discerner les véritables innovations, l'ISDB a formulé des propositions à l'adresse des autorités sanitaires et agences du médicament, des gouvernements et des organismes internationaux, des professionnels de santé et du public.

En préambule, l'accent a été mis sur le fait que ces obstacles touchent plus particulièrement les pays défavorisés. L'ISDB dénonce "une aggravation des inégalités quand les véritables progrès thérapeu-

tiques sont inaccessibles pour des raisons économiques ou logistiques. Et du fait de la pression commerciale, les fausses innovations mettent en péril des structures de santé publique déjà fragiles dans ces pays pauvres". L'ensemble des propositions, qui visent tous les acteurs en relation avec le médicament et même les patients, "ont donc une signification toute particulière pour les pays pauvres".

Médicaments essentiels : un concept primordial

Les entraves à discerner le véritable progrès thérapeutique parmi la multitude de nouveaux médicaments font ressortir la valeur du concept de médicaments essentiels, un concept toujours d'actualité et pour tous les pays. La difficulté à évaluer la place d'un nouveau médicament dans une stratégie thérapeutique justifie que soient définies des listes de médicaments "pour lesquels il existe des données sûres et suffisantes d'efficacité et d'innocuité obtenues à partir d'études cliniques", comme le recommande l'OMS depuis 1977 (3).

La limitation du nombre de médicaments de ces listes contribue à rationaliser leur utilisation et facilite la formation et l'information des professionnels, ainsi que la gestion pharmaceutique. Chaque pays doit définir sa propre liste en fonction de ses besoins prioritaires et de ses possibilités, la liste modèle OMS constitue une aide dans ce difficile exercice.

(1) Prescrire Rédaction "Ce que sont les véritables progrès thérapeutiques dans le domaine du médicament - Le texte intégral de la Déclaration de l'ISDB" Rev Prescr 2002 ; 22 (225) : 140-145.

(2) Prescrire Rédaction "Expérimentation : Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale" Rev Prescr 2001 ; 21 (219) : 542-543.

(3) "La sélection des médicaments essentiels - Rapport d'un Comité d'experts OMS" OMS, Genève 1977.

Bénéfice pour les malades : moins de 30 % des nouvelles spécialités

Pour évaluer le véritable progrès thérapeutique apporté aux malades par une nouvelle spécialité, l'analyse de son dossier d'AMM est en général insuffisante. Une recherche documentaire poussée est nécessaire pour compléter les informations.

C'est ainsi que la revue *Prescrire* peut établir une cotation de chaque spécialité, jugée non seulement sur son rapport bénéfices/risques, mais aussi sur sa valeur relative par rapport aux autres thérapeutiques disponibles. Sur 2 460 spécialités dont les dossiers ont été analysés par la revue "*Prescrire*" de 1981 à 2001, seulement 693 (28,2 %) sont jugées susceptibles d'améliorer la prise en charge des malades, à des degrés divers (1,2).

Nouveaux médicaments : 21 ans de cotation de la revue *Prescrire* (1)

Cotation*	Nombre de spécialités	%
* Bravo	7	0,3
* Intéressant	69	2,8
* Apporte quelque chose	203	8,2
* Eventuellement utile	414	16,8
* N'apporte rien de nouveau	1 584	64,4
* Pas d'accord	67	2,7
* La Rédaction ne peut pas se prononcer	116	4,7
Total	2 460 **	100

* **Bravo** : innovation thérapeutique majeure dans un domaine où n'existait pas de traitement valable.

* **Intéressant** : innovation thérapeutique importante mais avec certaines limites

* **Apporte quelque chose** : apport thérapeutique à prendre en compte

* **Eventuellement utile** : intérêt thérapeutique supplémentaire minime

* **N'apporte rien de nouveau** : nouvelle molécule qui n'a pas démontré d'intérêt clinique complémentaire, ou simple copie.

* **La Rédaction ne peut se prononcer** : jugement réservé dans l'attente d'une évaluation plus approfondie du médicament

* **Pas d'accord** : ne présente aucun avantage évident mais a des inconvénients possibles ou certains.

** Ce nombre correspond aux nouvelles spécialités (ou indications thérapeutiques) présentées par les firmes pharmaceutiques aux médecins, en ville et à l'hôpital, qui ont fait l'objet d'une cotation *Prescrire*.

(1) *Prescrire* Rédaction "L'année 2001 du médicaments : beaucoup de leurres mis en lumière" *Rev Prescr* 2002 ; 22 (224) : 54-62.

(2) *Prescrire* Rédaction "Thérapeutique : 21 ans de Palmarès de la revue *Prescrire*" *Rev Prescr* 2002 ; 22 (227) : 305.

PHARMACOPÉE TRADITIONNELLE (suite de la page 1)

PLANTES UTILISABLES DANS LA DRÉPANOCYTOSE

La drépanocytose, ou anémie falciforme, est une maladie hémolytique héréditaire très fréquente dans les populations noires. Elle fait partie des maladies dites orphelines, pour lesquelles n'existe aucun traitement spécifique.

Plusieurs plantes sont utilisées traditionnellement pour soigner les crises drépanocytaires. La découverte de ces plantes a été souvent le fruit du hasard (remèdes en usage chez les tradipraticiens ou les mères de famille). Si les recherches *in vitro* sont connues, il existe par contre peu d'études cliniques confirmées. Deux plantes sont particulièrement connues et utilisées : *Fagara xanthoxyloides* en Afrique et *Cajanus cajan* ou pois d'angol, très répandu dans toute la zone tropicale particulièrement dans les Caraïbes où il est très apprécié.

Fagara xanthoxyloides

Le *Fagara xanthoxyloides* est un petit arbre de 6 à 7 mètres de haut, portant de nombreuses épines crochues sur les branches, de même que sur les nervures médianes des feuilles. Tous les organes de la plante dégagent, quand on les froisse, une odeur citronnée. Ce sont les racines qui sont utilisées et vendues sur les marchés africains. Elles ont une saveur piquante très appréciée et servent à calmer les douleurs dentaires. C'est en examinant leurs propriétés antibactériennes que le Professeur Sofowora du Nigeria a constaté que le sang touché par l'extrait de racines restait rouge très longtemps. Il en a déduit que la plante devait empêcher l'hémolyse des hématies. Cela lui donna l'idée d'essayer de mettre du sang de malades drépanocytaires en contact avec un extrait de racines de *Fagara* : des hématies falciformes reprenaient alors leur forme normale.

Les études *in vitro* s'effectuent sur du sang de drépanocytairer HbS prélevé pendant une crise, additionné de métabisulfite de sodium ou placé sous atmosphère de

CO² afin d'augmenter le nombre de cellules falciformes. Après avoir ajouté à ce sang un extrait de la plante, on dénombre au microscope le nombre d'hématies falciformes qui ont repris une forme ronde normale.

La toxicité a été étudiée sur un extrait de *Fagara xanthoxyloides* obtenu par macération dans l'eau pendant deux jours et concentré ensuite sous vide. Toxicité aiguë : administré par voie orale chez 10 souris, aucune ne meurt après ingestion d'extrait à la dose de 50g/kg ; par voie intrapéritonéale, la dose létale (DL50) est à 20g/kg ; par voie intraveineuse, la DL50 est à 8g/kg. Toxicité chronique : les souris recevant pendant 60 jours 1,25 g d'extrait/kg survivent toutes. Il n'est pas apparu d'effet tératogène (1).

À partir d'un extrait aqueux de racines de *Fagara* qui diminuait fortement le nombre de cellules falciformes, on a isolé l'acide hydroxy-2-méthyl-benzoïque, responsable de cette activité (2,3).

Une étude clinique a été effectuée sur 50 malades, présentant une moyenne de 25 à 30 crises drépanocytaires douloureuses par mois : traités trois fois par jour par 5 ml d'une solution correspondant à 1 mg d'extrait de *Fagara* par ml, les crises disparaissaient complètement et l'hématocrite restait constant (1).

Après cette étude, plusieurs produits dérivés de l'acide benzoïque ont été testés (4). Le dernier, l'acide 3,5-diméthoxy-4-hydroxy benzoïque paraît très actif sur les crises drépanocytaires (5). Il semble que toute molécule aromatique qui possède un puissant groupe donneur d'électrons peut être considérée comme potentiellement active.

Cajanus cajan

Le *Cajanus cajan*, pois d'anjol, est une plante qui peut atteindre 3 mètres de haut. Les feuilles alternes sont trifoliées, les fleurs jaunes brunâtres et le fruit, une gousse linéaire qui renferme plusieurs graines. En 1985, des chercheurs nigériens ont observé qu'un tradipraticien soignait avec succès la drépanocytose par des décoctions de graines de *Cajanus cajan* données aux malades. Ils ont constaté in vitro qu'un extrait de graines de *Cajanus cajan* pouvait transformer les hématies falciformes en hématies normales, comme le *Fagara*. Ils ont ainsi vérifié qu'un extrait de la plante diminuait in vitro la proportion de cellules falciformes de 50 % (6).

Études biochimiques. En 1990, ces chercheurs ont trouvé que les graines de *Cajanus cajan* sont très riches en acides aminés, surtout en *phénylalanine*, et démontré que la *phénylalanine* est responsable in vitro de l'activité antidrépanocytaire de la plante (7).

D'une part, il existe chez les drépanocytaires une baisse importante de tous les acides aminés (en particulier les acides aminés essentiels), consécutive à l'augmentation de leur excrétion urinaire, ce qui permet d'expliquer en partie le retard de croissance des malades (8).

D'autre part, de nombreux auteurs ont montré que les acides aminés (9), et en particulier les acides aminés aromatiques (10), ont la possibilité d'inhiber la prise en gel de la désoxyhémoglobine S et d'empêcher partiellement la formation de cellules falciformes. Il en est de même pour les esters de la *phénylalanine* (11,12) et des peptides contenant de la *phénylalanine* (13).

Il existe aussi des acides hydroxybenzoïques dans le *Cajanus cajan*, comme dans le *Fagara xanthoxyloides* (14). L'idéal serait d'utiliser des esters benzyles de la *phénylalanine*, ce que l'on peut obtenir en associant l'utilisation des

deux plantes, comme le font certains tradipraticiens.

La quantité de *phénylalanine* a été évaluée dans les graines de *Cajanus cajan* à environ 5mg par gramme. D'autre part, il existe aussi une **quantité plus faible** d'acides phénoliques (21 mg/g de graine).

L'addition de graines de *Cajanus cajan* dans l'alimentation du drépanocytaire devrait permettre de compenser les pertes urinaires en acides aminés et en même temps de diminuer les crises douloureuses.

Carica papaya

Arbre originaire d'Amérique centrale pouvant atteindre dix mètres de hauteur, le *Carica papaya* donne des fruits charnus de grosseur, de forme et de couleur variables selon les variétés. Toutes les parties de la plante sont utilisées : feuilles, fruits et écorces pour différentes indications.

En 1987, au Nigeria, on a observé que certains tradipraticiens utilisaient le fruit non mûr du *Carica papaya*, pelé et trempé dans l'eau, pour traiter les crises drépanocytaires.

Dans une goutte de sang d'un individu homozygote SS, additionnée de metabisulfite de sodium, toutes les hématies deviennent falciformes en moins de 30 minutes. Si l'on fait la même expérience, mais après avoir ajouté au sang une goutte d'un extrait de *Carica papaya*, préparé par macération pendant 48 heures dans du soluté physiologique, il n'y a aucune formation de cellules falciformes. Cependant, un extrait macéré pendant seulement 24 heures n'a aucune activité. Il en est de même si l'extrait est préparé à partir d'un fruit mûr. Les auteurs pensent que ce sont les acides organiques produits par l'hydrolyse des esters du fruit qui sont actifs, comme pour le *Fagara* ou le *Cajanus cajan* (15).

Production, commercialisation et contrôle de médicaments à base de ces plantes

Les trois plantes décrites ci-dessus sont d'utilisation courante, surtout *Fagara xanthoxyloides*. Un médicament à base d'acide hydroxy-2-méthyl-benzoïque (isolé de *Fagara*) est produit sous la forme de comprimés par un laboratoire togolais et commercialisé sous le nom de "Drépanostat" qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché au Togo. Nous n'avons pas trouvé d'information sur la validation de l'efficacité, de l'innocuité et de la qualité de ce médicament.

Fagara xanthoxyloides est aussi associé à d'autres plantes, notamment dans un médicament actuellement à l'étude au Bénin.

Un essai clinique contrôlé en double aveugle, réalisé au Nigeria et publié récemment, a montré l'efficacité et l'innocuité dans le traitement de la drépanocytose d'un médicament dénommé "Niprisan", qui est un extrait lyophilisé d'un mélange de quatre plantes : graines de *Piper guineense*, tiges de *Pterocarpus osun*, fruit de *Eugenia caryophyllum* et feuilles de *Sorghum bicolor*; c'est le seul essai de phytothérapie figurant sur "Orphanet", base de données sur les maladies rares (16). La pipérine, principe actif du *Piper guineense*, et l'eugénol de *Eugenia caryophyllum*, ont des structures très proches de produits décrits comme potentiellement actifs dans la drépanocytose.

Les recherches sur les plantes utilisables dans le traitement de la drépanocytose sont encore à poursuivre, tant au laboratoire que par des essais cliniques. L'OMS, les pouvoirs publics et les industriels devraient s'intéresser à promouvoir et financer de telles recherches, permettant de soulager les malades des pays en développement.

Références

- 1- Isaacs-Sodeye WA, Sofowora EA, Williams AO & al. "Extract of *Fagara xanthoxyloides* root in Sickle cell anemia" *Acta hematologica* 1975; 53: 158-164.
- 2- Sofowora EA and Isaacs-Sodeye WA "Reversal of sickling and crenation in erythrocytes by the root extract of *Fagara xanthoxyloides*" *Lloydia* 1971; 34: 383.
- 3- Sofowora EA, Isaacs-Sodeyeand WA and Ogunkoya LO "Isolation and characterisation of an antisickling agent from *Fagara xanthoxyloides* root" *Lloydia* 1975; 38: 169.
- 4- Lamba S, Buch K and Lewis H "Potential Antisickling Agents: Activated ester derivatives of hydroxybenzoic acid" *Planta Medica* 1990; 56: 681.
- 5- Gamaniel K, Samuel B & al. "Anti-sickling, analgesic and anti-inflammatory properties of 3,5-dimethoxy-4-hydroxy benzoic acid and 2,3,4-trihydroxyacetophenone" *Phytomedicine* 2000; 7, 2: 105-110.
- 6- Ekeke GI and Shode FO "The reversion of sickled cells by *Cajanus cajan*" *Planta medica* 1985; 51: 504-507.
- 7- Ekeke GI and Shode FO "Phenylalanine is the predominant antisickling agent in *Cajanus cajan* seed extract" *Planta medica* 1990; 56: 41-43.
- 8- Vanderjagt DJ, Kanellis GJ & al. "Serum and urinary amino acid levels in sickle cell disease" *J. Trop. Pediat.* 1997; 43: 220-225.
- 9- Noguchi CT and Schechter AN "Effects of amino acids on gelation kinetics and solubility of sickle hemoglobin". *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 1977; 74, 2: 637-642.
- 10- Noguchi CT, Ackerman S & al. "The effect of phenylalanine derivatives on the solubility of deoxyhemoglobin S. A model class of gelation inhibitors" *Mol. Pharmacol.* 1983; 23, 1: 100-103.

11- Gorecki M, Acquaye CTA & al. "Antisickling activity of amino acid benzyl esters" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1980; 77, 1: 181-185.

12- Acquaye CTA, Young JD & al. "Mode of transport and possible mechanism of action of phenylalanine benzyl ester as an anti-sickling agent". *Biochim. Biophys. Acta* 1982; 693: 407-416.

13- Votano JR, Altman J & al. "Potential use of bioaromatic L-phenylalanyl derivatives as the-

rapeutic agents in the treatment of sickle cell disease" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984; 81, 10: 3190-3194.

14- Akojie FOB and Fung VM "Antisickling activity of hydroxybenzoic acids in *Cajanus cajan*" *Planta medica* 1992; 58: 317-320.

15- Thomas KD and Bola Ajani "Antisickling agent in a extract of unripe pawpaw fruit (*Carica papaya*)" *Transactions of the Royal*

Society of Tropical Medicine and Hygiene 1987; 81: 510-511.

16- Wambebe C, Khamofu H & al. "Double-blind, placebo controlled randomised crossover clinical trial of Niprisan in patients with sickle cell disorder" *Phytomedicine* 2001; 8 (4): 252-261.

La drépanocytose

La drépanocytose, ou anémie falciforme (sickle cell disease), est une maladie grave parfois mortelle, répandue dans le monde, particulièrement fréquente en Afrique noire et aux Antilles; la prévalence est très diverse selon les pays et les régions⁽¹⁾.

Une origine génétique

La drépanocytose est liée à la mutation d'un gène qui transforme l'hémoglobine A en hémoglobine S (HbS) en substituant la valine à l'acide glutamique, 6^{ème} acide aminé de l'hémoglobine A. Au cours de la désoxygénation, l'hémoglobine S se polymérise, se gélifie, donnant des hématies en forme de faucille (falciformes), plus rigides et adhérentes aux parois des capillaires, susceptibles de bloquer la circulation sanguine. Il en résulte une mauvaise irrigation des organes, un déficit de l'oxygénation et de l'hydratation, un risque de vasoconstriction.

Principales manifestations cliniques

La drépanocytose affecte presque uniquement les porteurs homozygotes dont le taux d'hémoglobine S est très élevé⁽²⁾. C'est d'abord une anémie hémolytique, avec augmentation du volume de la rate, liée à la destruction rapide des hématies anormales et exposant à de multiples complications. Les crises vaso-occlusives, liées aux défauts d'irrigation sanguine, se traduisent par des douleurs surtout ostéoarticulaires, la fréquence, la durée et l'intensité des crises étant très variables; thromboses et infarctus peuvent survenir. Le risque d'infections bactériennes est élevé.

Chez les enfants, la maladie se manifeste à partir de l'âge de 6 mois par de l'anémie, des infections et leurs complications les plus graves, voire mortelles; un risque d'accident vasculaire cérébral, un retard de croissance. La prévention des infections par

antibiothérapie et les vaccinations sont nécessaires, ainsi qu'une alimentation protidique suffisante et un apport d'acide folique, de zinc, de fer, et de vitamines A et E.

Prévention des crises et traitement symptomatique

Pour prévenir les crises algiques, il faut éviter tout changement rapide de température et d'altitude, les boissons glacées et la déshydratation. L'efficacité de l'hydroxyurée (Hydréa[®]) a été démontrée, mais son usage est limité par ses effets indésirables. Les crises algiques sont traitées par des antalgiques en fonction de l'intensité de la douleur (du paracétamol aux antalgiques opiacés), une large hydratation, un apport sodé et une oxygénation. Dans certains cas, la transfusion sanguine est indiquée; des greffes de moelle osseuse peuvent être pratiquées.

De nombreux médicaments ont été préconisés (et vendus en particulier dans les pays africains) pour prévenir ou traiter les crises, principalement des vasodilatateurs, tels la dihydroergotoxine (Hydergine[®]), la vincamine et autres, dont l'efficacité n'a pas été démontrée.

(1) La drépanocytose s'observe aussi en Inde et autour du bassin méditerranéen. Elle est répandue dans les populations noires des États-Unis et du Brésil, et celles immigrées dans les pays européens (plus de 200 enfants drépanocytaires naissent en France chaque année). La prévalence à la naissance est évaluée à 1,65 % en Afrique Centrale, 2 % au Mali, 2,5 à 3 % au Bénin, 0,35 % dans les Antilles françaises. Source: Galacteros F "Drépanocytose" Orphanet, avril 2002.

(2) La forme hétérozygote de la drépanocytose, déterminée par la présence d'hémoglobine S chez un seul des parents, est en général asymptomatique, révélée parfois par une diminution d'oxygène (avion, altitude) ou lors d'une infection. Le seul risque est d'ordre génétique: l'union entre deux hétérozygotes expose à la procréation d'enfants homozygotes.

Médicaments traditionnels améliorés

Complément des médicaments essentiels: l'exemple du Mali

Des médicaments traditionnels à base de plantes ont été étudiés et sont préparés au Mali par l'Institut de pharmacopée traditionnelle de Bamako. 8 de ces médicaments ont été inclus dans le Formulaire thérapeutique national, élaboré au Mali par une large équipe de pharmaciens et de médecins, et publié en 1998 (1).

Chacun de ces médicaments, désigné sous un nom attribué par l'Institut, est décrit dans une fiche du Formulaire, qui porte les mêmes rubriques que les fiches des médicaments essentiels: composition,

indications, contre-indications, posologie, etc. Lorsque aucune contre-indication, effet indésirable ou interaction ne sont connus, le texte n'affirme pas qu'il n'en existe pas mais note avec prudence: "non signalés à ce jour".

- Un **antitussif** à base de *Crossopteryx feigrifuga*, **Balembo** sirop adultes et **Balembo** sirop enfants (de plus de 6 mois).
- Un **antiamibien antidiarrhéique** à base de *Euphorbia hirta*, **Dysentral** sachets de tisane pour décoction.
- Un **protecteur de la muqueuse gastrique** à base de *Vernonia kotschyana*,

Gastroedal poudre, contre-indiqué chez les enfants de moins de 8 ans et durant la grossesse et l'allaitement. Ce médicament n'est pas un antiacide et a peu d'effet antispasmodique.

- Un **cholérétique, cholagogue et diurétique** à base de *Combretum micranthum*, **Hépatisane**, sachets de tisane pour décoction.
- Un **laxatif** à base de *Cassia italica*, **Laxa cassia**, sachets pour décoction, contre-indiqué chez l'enfant de moins de 6 mois et durant la grossesse et l'allaitement.

- **Un antipaludique et fébrifuge** à base de *Cassia occidentalis*, *Lippia chevalieri* et *Spilanthes oleracea*, **Malarial**, sachets pour décoction. Ce médicament ne négative pas totalement la parasitémie.
- **Une pommade indiquée dans l'eczéma** à base d'extrait de *Psorospermum guineense*, **Psorospermine**.

1- "Formulaire thérapeutique national" ministère de la Santé du Mali, Bamako 1998 : 478 pages

Validation de remèdes traditionnels

Le projet Tropival

La production de médicaments issus de remèdes traditionnels reste marginale, géographiquement localisée et souvent

peu contrôlée. Nombre de ces médicaments pourraient remplacer de coûteuses spécialités importées. Pour cela, il faudrait obtenir des formes pharmaceutiques qui leur soient comparables (comprimés, solutions, etc.) et dont l'efficacité, l'innocuité et la qualité soient scientifiquement contrôlées. Le projet Tropival, réunissant des laboratoires universitaires et des PME pharmaceutiques, se propose d'y contribuer.

La structure Tropival a été définie et proposée par des chercheurs de l'Université Victor Segalen de Bordeaux 2, principalement Pascal Millet ; elle est soutenue par le Ministère français de la recherche et par le Conseil Régional d'Aquitaine et réunit divers partenaires⁽¹⁾. Elle se propose de contribuer au développement de nouveaux médicaments dans le domaine des maladies dites "indigentes" qui affectent les populations tropicales défavorisées

et sont, de ce fait, délaissées par l'industrie pharmaceutique qui n'y trouve pas d'intérêt financier substantiel.

Le rôle de Tropival sera de coordonner un ensemble d'actions permettant de réunir des chercheurs, des industriels, des bailleurs de fonds et des organismes internationaux autour de projets valorisables au profit des populations défavorisées, y compris la validation de remèdes traditionnels. Tropival est aussi en liaison avec l'action internationale de Médecins sans Frontières pour l'accès aux médicaments essentiels.

(1) OMS, Union européenne, ministère français des Affaires étrangères, GIPSO (Groupement interprofessionnel des industries pharmaceutiques et de santé du Sud-Ouest), Pôle Aquitaine Santé, Incubateur d'Aquitaine, Hôpital des armées Robert Piqué, Médecins Sans Frontières, ReMeD.

MARCHÉ ILLICITE DES MÉDICAMENTS

Campagne de sensibilisation des populations d'Afrique francophones



Le marché illicite des médicaments s'est développé durant les dernières décennies et représente dans certains pays jusqu'à 60 % du volume vendu. La mondialisation des échanges commerciaux fait qu'aujourd'hui on retrouve sur le marché africain des médicaments de provenance de tous les continents et de façon informelle, ce qui favorise aussi l'entrée des produits contrefaits et de mauvaise qualité. Dans certains pays, les autorités tentent de mener des actions de communication et de répression.

En 1999, ReMeD a organisé dans le cadre des Journées Pharmaceutiques de Paris, une Table Ronde autour de ce sujet dont le compte-rendu est disponible⁽¹⁾.

Le troisième forum pharmaceutique international, réunissant les professionnels des secteurs pharmaceutiques privé et public qui s'est tenu à Dakar du 18 au 21 juin 2001, a formulé la recommandation d'instaurer une journée de sensibilisation des populations aux dangers de la vente illicite des médicaments sur les marchés, qui s'est tenue le 28 mai 2002.

Dans un premier temps ReMeD a lancé un concours en vue de la réalisation d'une affiche qui pourrait être diffusée dans chacun des pays intéressés. L'affiche retenue par le jury du concours a été réalisée par une équipe du Burkina-Faso.

Les professionnels de nombreux pays d'Afrique francophone (Bénin, Burkina-Faso, Côte d'Ivoire, Mali, Niger, Sénégal, etc.) se sont mobilisés dans la semaine du 26 mai au 2 juin 2002 afin d'informer les populations sur les méfaits du marché illicite des médicaments et sensibiliser aux risques de l'automédication : conférences, manifestations, interviews, etc. Ces activités seront présentées lors du 4^e forum des associations pharmaceutiques, en octobre 2002 au Cameroun.

Cette campagne a été lancée grâce à l'Inter Ordre des Pharmaciens d'Afrique (IOPA), l'Inter Syndicale des Pharmaciens d'Afrique (ISPHARMA) et l'Association des Centrales d'Achats en Médicaments Essentiels (ACAME) qui ont sollicité l'appui de ReMeD pour la coordination. Des grossistes répartiteurs Continental Pharmaceutique et BAA, ainsi que des grossistes locaux ont assuré le transport et la diffusion de l'affiche primée au concours (photo ci-contre) dont la publication a été financée par le ministère français des Affaires étrangères.

(1) http://www.remed.org/html/fr_formation.html

Bilan des quatre premières années d'exercice

L'Agence du médicament de Madagascar a été créée en janvier 1998 sous la forme d'un établissement public, doté de la personnalité morale et d'autonomie financière. Elle est placée sous la tutelle technique et administrative du ministère de la Santé et sous la tutelle financière du ministère des Finances et de l'Économie ⁽¹⁾. La Direction des pharmacies et des laboratoires a conservé la responsabilité de définir et de mettre en œuvre la politique pharmaceutique nationale.

La création de l'Agence vise à "assurer la santé et la sécurité de la population au meilleur coût, et à contribuer au développement des activités industrielles et de recherche". La mise en place des différentes structures et activités de l'Agence s'est réalisée progressivement depuis 1998, avec l'appui technique et/ou financier de la Coopération française, de l'Union européenne et de l'OMS.

Enregistrement des médicaments

Les procédures d'enregistrement, définies en 1998, sont désormais bien connues de tous les usagers. La légitimité de l'Agence n'est plus contestée et, globalement, les fabricants et les importateurs se plient aux règles en vigueur.

La commission nationale d'enregistrement (CNE), présidée par le Directeur de l'Agence, comprend le Directeur de la Pharmacie, un médecin généraliste, un pharmacien d'officine, le chef de service de l'enregistrement et celui du contrôle de qualité de l'Agence. La CNE se réunit sur convocation du président et fait appel à des experts temporaires en fonction des médicaments présentés à la CNE.

En 2001, la CNE a examiné 417 dossiers, 187 pour renouvellement et 230 pour nouvelle AMM. Plus de la moitié des médicaments présentés à l'enregistrement sont des génériques ; 12 dossiers ont été refusés pour manque d'AMM dans le pays d'origine ou manque d'information sur le site de production.

La liste des médicaments légalement autorisés à Madagascar est publiée chaque année : la dernière version date de juillet 2001. Les autorisations néces-

saires au dédouanement des médicaments destinés à la vente et des échantillons médicaux relèvent du directeur de l'Agence.

Inspection pharmaceutique

L'activité du service d'inspection a été gênée par le retard pris à l'adoption du nouveau Code de la pharmacie par l'Assemblée nationale. Un projet de création d'une brigade de lutte contre le marché pharmaceutique illicite en association avec la police, la gendarmerie et les forces armées a été élaboré.

Contrôle de qualité des médicaments

La nouvelle unité de l'Agence pour le contrôle physico-chimique des médicaments, mise en place avec l'appui de l'Union Européenne et l'OMS, n'est pas encore fonctionnelle. Le projet initial de collaboration avec trois laboratoires extérieurs, pressentis pour effectuer des analyses, n'a pas été concluant.

Il est prévu d'analyser les médicaments importés par la centrale d'achats "Salama" et les solutés de perfusion produits localement pour le secteur public.

Pharmacovigilance

L'activité de ce service, dirigé par un médecin de santé publique, s'est limitée à la diffusion des messages d'alerte de l'OMS.

Conclusion

L'agence du Médicament a acquis son autonomie financière et budgétaire depuis janvier 2000. Ses services disposent d'un équipement mobilier et informatique adéquat dans chaque service, ainsi que de trois véhicules automobiles. Des résultats appréciables ont pu être enregistrés dans la gestion de l'enregistrement des médicaments et dans le contrôle des importations.

La mise en place des nouveaux services (inspection, contrôle de qualité, pharmacovigilance) est évidemment plus difficile à réaliser. Ces nouvelles activités ne requièrent pas seulement des finance-

ments d'équipement, des formations techniques et l'acquisition d'une certaine expérience, mais elles doivent aussi être acceptées et entrer dans les habitudes des divers interlocuteurs et partenaires.

En raison de l'indépendance de son statut, l'Agence du médicament de Madagascar peut affronter avec une relative sérénité les difficultés actuelles. L'exemple du bilan de ses quatre premières années d'exercice, avec des résultats positifs, mais aussi des obstacles et des retards, peut être source d'information et de réflexion pour la création d'une agence du médicament dans d'autres pays.

Texte rédigé à partir du rapport 2001 de l'Agence du Médicament de Madagascar et de quelques informations complémentaires obtenues de l'Agence et transmis par Christophe Prat, pharmacien AT.

(1) Prat C "Madagascar: la nouvelle Agence du médicament" *ReMeD* 1999; n° 21: 1, 3.

Randriasamimanana JR "Madagascar: Agence du médicament - Bilan des deux premières années d'activité" *ReMeD* 2000; n° 23: 18-19.

Dons de médicaments : des principes pour une action efficace

ReMeD, 2001, 16 pages

Le médicament n'est pas un produit banal. Il peut présenter des risques pour la santé lorsqu'il n'est pas utilisé dans de bonnes conditions. C'est pourquoi tous les pays ont défini des mesures législatives et réglementaires strictes quant à sa fabrication et sa distribution en vue de protéger la santé publique. Les dons de médicaments doivent aussi répondre à des normes qui ont été rendues nécessaires par les nombreux problèmes occasionnés par ces dons en particulier dans les situations d'urgence.

Disponible à cette adresse web : http://www.remed.org/html/fr_dons.html