

Essaydali

DE TUNISIE

REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

FONDATEUR : Mohamed Moncef Zmerli
DIRECTEUR RESPONSABLE : Zeineb Krichen

SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Présidents Honoraires

Radhi Jazi
Moncef Zmerli
Kamel Boukef
Amor Toumi

Président

Chadlia Fendri

Vice-Président

Radhi Darghouth

Secrétaire Général

Zeineb Krichen

Secrétaire Adjoint

Senda Bahri

Trésorier Général

Mokhtar Belaïba

Trésorier adjoint

Latifa Benzarti Chayata

Assesseurs

Taieb Messaoud
Souheil Kesraoui

Comité de rédaction

K. Boukef M. Zmerli
R. Jazi K. Ben Jeddou
A. Toumi Z. Krichen
C. Fendri S. Bahri

Adresse :

Maison du Pharmacien
56, Rue Ibn Charaf - 1002 - Tunis - Belvédère
Tél. : 71 795 722 / Fax : 71 790 847
Site web : www.sciencespharmaceutiques.org.tn

Imprimerie : IME

Maghreb Editions: 15, rue 8602 Charguia I - 2035 Tunis Carthage
Tél.: +216 71 772 216 / 71 773 371
Fax: +216 71 799 266

Tous droits réservés

Mars 2016

N°138

SOMMAIRE

Allocution de Mme Chadlia Fendri.....3

Conférences :

- La mondialisation du commerce et les brevets pharmaceutiques
Pr Amor Toumi..... 5
- Le rôle de l'Académie nationale de Pharmacie en France
Agnès Artiges..... 9
- Le "Hasard" au service de l'innovation thérapeutique.
Claude Monneret..... 11
- Objets connectés en santé : le meilleur ou la pire des choses ?
Alain Astier..... 13
- Les adjuvants dans les vaccins : quels bénéfices pour quels risques ?
Liliane Grangeot-Keros.....15
- Résistances bactériennes en Tunisie : Données actuelles et difficultés thérapeutiques
Pr Chédli Fendri17
- Table Ronde: Le médicament Conseil
- Médicament Conseil et Automédication: vers l'encadrement en Tunisie
Dr Mokhtar Belaïba20
- Recommandations :
Pr Senda Bahri 24
- Résumé du poster qui a obtenu le prix Ibn el Jazzar
Z.I Harzallah, M. Gargouri, H. Lariani, S. Dridi, S. Khamessi, A. Ksontini..... 25

ARTICLES

- Évaluation des pertes en vaccins et leur impact sur l'efficacité du programme national de vaccination dans le groupement de santé de base de Tunis Sud.
K. El Arayedh, R. Hermassi..... 26
- Étude des coûts médicaux directs de la prise en charge des patients atteints de LAM au CHU Hédi Chaker Sfax.
M.Turki , S.Turki , M. Khrouf,H. Marsit , S.Hdiji.....32
- **PHARMACIE CLINIQUE**
Antiparkinsoniens et Interactions Médicamenteuses
Fatma Ben Mbarka, Dorra jarraya 38

INFO FLASH

- Le Forum Pharmaceutique International en Tunisie : Annonce.....43
- Solidarité avec l'Institut Pasteur : Communiqué de presse.....44

COMITÉ DE LECTURE

S. Abid, R. Azaiez, H. Babba, C. Ben Rayana, K. Boukef, N. Boujaafar, A. Bouraoui, A. Bouslama, E. Chaker, R. Chemli, N. Chouchane, N. Fenina, C. Fendri, R. Jazi, F. Jenhani, N. Kaabachi, A. Hedhili, M. Kallel, S. Kesraoui, M. Kortas, A. Miled, T. Messaoud, F. Safta, M.R. Sellami, M.F. Saffar, S. Sfar, Slim, A. Toumi, N.H. Toumi, M. Zribi, M. Zili

مستبرد و إلا مقرب

Novex®

Paracétamol / Acide ascorbique (Vitamine C) / Maléate de phéniramine

هو الحل



OBJECTIF SANTÉ

Allocution de Madame Chedlia Fendri, Présidente de la Société des Sciences Pharmaceutiques

Chers Invités, Chers Confrères, Mesdames et Messieurs,

Je voudrais commencer par vous souhaiter la bienvenue à nos XVII^{èmes} Journées scientifiques, placées sous le patronage de Monsieur le Ministre de la santé.

Tout d'abord je voudrais remercier vivement Monsieur le Président du CNOP d'avoir accepté d'ouvrir ces journées. Il a dû modifier son agenda pour l'occasion, ce qui n'est pas étonnant de sa part et nous nous en excusons.

Permettez-moi en votre nom et en celui de tous les membres du bureau de la SSPT, de souhaiter la bienvenue aux membres de l'Académie Nationale de Pharmacie de France, conférenciers et invités, qui ont accepté avec plaisir d'assister à nos journées et d'animer la session commune de ce matin.

Je remercie aussi nos autres conférenciers qui ont bien voulu accepter notre invitation pour animer des sujets d'actualités.

Les Journées Pharmaceutiques sont à leur XVII^{èmes} édition. Le programme de ces journées comprend 3 demi-journées chargées, traitant chacune de thèmes différents.

La première session sera organisée en commun avec l'Académie de Pharmacie de France : pourquoi ?

D'abord des collègues de notre faculté y sont membres correspondants depuis longtemps, d'autres aspirent certainement à l'être, et notre collaboration gagnerait à être consolidée, voire diversifiée. A travers les réunions scientifiques de l'académie, la qualité des thèmes et des conférenciers qui sont généralement invités, nous ne pouvons que nous enrichir de cette expérience. D'autre part, on entend parler de l'Académie nationale avec son cachet « distinctif », sans pour autant saisir, du moins pour ceux qui n'y sont pas impliqués directement, l'organisation et l'apport de cette institution.

- Mme Agnes Artiges, Secrétaire Générale, va nous présenter l'Académie de Nationale de Pharmacie de France et ses activités.

- D'autre part, le pharmacien et le médicament sont les acteurs principaux de cette journée. Il est des hasards qui sont bénéfiques, qui ont fait et qui font que certains médicaments, découverts fortuitement, ont fait de longs chemins et se sont imposés. Aujourd'hui la résistance des bactéries aux antibiotiques pose le plus grand défi aux industriels, cliniciens, biologistes, patients... et si le hasard veut bien se retourner vers ce secteur, il sera le bienvenu. Pr Claude Monneret, Président de l'académie, nous parlera de ces hasards, peut-être aurons-nous quelques lueurs d'espoir.

- Les objets connectés : qui d'entre nous n'a pas un ou une proche, jeune ou adulte, qui est souvent connecté à un objet qui gère une partie de sa vie (une montre qui calcule les calories dépensées, avalées..., un écouteur, un Ipad...) ? Pr Alain Astier, Président de la 5e section de l'académie, va nous démontrer les bons côtés et le revers de la médaille, en espérant qu'il est encore temps de changer les habitudes.

- Enfin, face à tous les vaccins qui apparaissent et qui vont apparaître, le pharmacien gagnerait à connaître les limites de certains adjuvants afin de pouvoir conseiller son patient. C'est Mme Keros Liliane, secrétaire générale adjoint de l'académie qui nous parlera de ce thème.

La session de l'après midi traitera du « Médicament conseil » réalités et perspectives nationales et internationales.

C'est un sujet très important sur lequel travaille le CNOP depuis un moment. L'avis de toutes les structures concernées (CNOP, CNIP, SPOT, SEPHIRE, Grossistes répartiteurs et SSPT), à mi- chemin des décisions finales, pourrait apporter un plus, du moins c'est ce que nous souhaitons.

Nous terminerons la journée par un cocktail et nous invitons les collègues à rester et à partager ce moment avec nous.

La dernière session aura lieu vendredi matin : 2 thèmes seront traités

- Le cancer du sein et les marqueurs tumoraux : ce thème reste d'actualité car nous voyons autour de nous une évolution favorable dans sa prise en charge et personnellement je préfère regarder autour de moi celles qui y échappent et qui retrouvent une excellente santé et une nouvelle vie ; elles sont, croyez moi très nombreuses. Pr Khaled Rahal et Pr Henri Roché (oncopole de Toulouse) traiteront ces 2 conférences.

- Le « chek up » sera notre dernier thème, et sera traité par Pr Lamoum Mounir, médecin interniste. Il

nous dira quand et comment le faire afin d'éviter toute la panoplie d'exams qu'on réalise en préventif en pensant qu'on est enfin protégé de tout.

Cette année nous avons introduit 2 Rubriques nouvelles qui j'espère apporteront leurs fruits :

- Un atelier pharmaceutique sur les dispositifs médicaux avec une plénière comportant des conférences sur les différents thèmes et une salle réservée aux démonstrations. Un grand merci et bon courage aux organisatrices de cet atelier et aux conférencières et conférenciers.

- Enfin une session de posters dont le meilleur sera récompensé et aura le prix Ibn El Jazar (d'une valeur de 1000 DT) qui sera décerné dans cette salle vendredi à la fin des conférences.

Mesdames et Messieurs,

Permettez- moi de renouveler mes remerciements à tous les officiels, à nos invités, aux conférenciers et à tous ceux qui ont de près ou de loin contribué à l'organisation de ces journées et plus particulièrement à tous les laboratoires exposants qui contribuent sans aucun doute à l'épanouissement des activités de la SSPT mais aussi des autres associations scientifiques.

Tous mes souhaits de plein succès à nos journées.

Permettez- moi de passer la parole à Mr Jalel Abdallah, Président du CNOP pour ouvrir ces journées.

Chedlia Fendri

XÉRIAL

PEAUX SÈCHES ET RUGUEUSES

BREVET TECHNOLOGIE URÉE PURE

Pieds très secs, Callosités, Cors, Durillons

Pieds secs à très secs et abîmés



XÉRIAL 50 EXTRÊME CRÈME PIEDS

Urée
50%

- Réduit callosités, cors et durillons rebelles
- Efficacité en 7 jours cliniquement prouvée*
- Zones concernées: pieds, mains et coudes



* testé sous contrôle dermatologique et podologique
21 volontaires callosités et hyperkératose 2 fois/j - 14 j

50 ml



XÉRIAL 30 CRÈME PIEDS

Urée
30%

- Nourrit pendant 24^h
- Répare et prévient les callosités.



50 ml

En relais appliquer
Xerial 30 crème pieds

Pieds et Mains: fissures et crevasses

Ongles abîmés, épaissis, striés



XÉRIAL FISSURES & CREVASSES

- Répare en 7 jours
- Protège et isole
- Apaise immédiatement



2 fois /jour

50 ml



XÉRIAL 40 ONGLES

Urée
40%

- Réduit l'épaississement de l'ongles
- Améliore l'aspect des ongles abîmés
- Gel filmogène invisible et facile à appliquer.



2 fois/j pendant 3 mois
seul ou en complément
des traitements dermatologiques

10 ml

Peaux sèches et rugueuses, poils incarnés, kératose pilaire, psoriasis



XÉRIAL 10 LAIT CORPS

Urée
10%

- Hydratation 24^h
- Action anti-squames
- Confort intense

1 à 2 fois/jour

200ml et 400 ml



XÉRIAL 30 CRÈME CORPS

Urée
30%

- Hydrate durablement 24^h
- Réduit l'aspect granuleux
- Texture gel-crème non gras

1 à 2 fois/jour

100 ml

La mondialisation du commerce et les brevets pharmaceutiques

La mondialisation du Commerce a, de tout temps, été une préoccupation des nations dominantes. Les pays riches souhaitent l'être davantage et tout en se protégeant ils essayent de persuader les autres nations de lever les obstacles afin qu'ils puissent commercer librement. Les pays moins riches se protègent en faisant tout à fait le contraire pour que leurs biens soient le seul disponible sur leur territoire. Cette mondialisation a évolué au cours de l'histoire. Au départ c'était les conquêtes de territoire puis les colonisations pour aboutir durant nos deux derniers siècles à des accords perpétuant le même état d'esprit à savoir s'étendre et limiter les obstacles. Parmi les accords de l'ère moderne nous trouvons celui du GATT (General Agreement for trade and tariffs) né en 1947 et qui a régit le commerce dans les zones à économie non socialiste jusqu'en 1995. Son but était de favoriser le libre échange et le caractère libéral de l'économie mondiale. Face à cette démarche les pays avaient, avec le bloc de l'Est, une alternative qui leur permettait de défendre leurs intérêts. Mais depuis le début des années 90 on est retombé dans la pensée unique en matière économique avec la débandade communiste et l'adhésion de la Chine au modèle libéral.

L'Uruguay Round et la naissance de l'OMC

En 1982 des réunions des Ministres des Finances du bloc libéral ont démarré. Leur but était de faire évoluer les échanges commerciaux et de diminuer les obstacles au commerce. Ces discussions ont duré quatre années et ont été conclues par la déclaration de Punta Del Este (station balnéaire de l'Uruguay). Cet Uruguay Round a connu des hauts et des bas notamment avec le constat d'échec à Bruxelles en 1990. La persévérance a fini par payer puisqu'une reprise a eu lieu l'année suivante et a été couronnée par un accord dans le domaine agricole entre les USA et la Communauté Economique Européenne (CEE) de l'époque. Cette phase a été clôturée par les accords signés à Marrakech créant notamment l'OMC à compter du 1^{er} Janvier 1995 avec Genève comme siège.

Principes de la Mondialisation du Commerce

Les principes du commerce mondialisé sont au nombre de trois. Le premier consiste à ne pas faire de discrimination et d'octroyer à tout pays le traitement que l'on accorde à la nation la plus

Pr Amor Toumi



favorisée. Le second consiste à ne pas accorder de faveur aux nationaux à l'exception de certains secteurs naissants et pour une durée limitée. Enfin des exceptions peuvent être accordées aux deux premiers principes dans des domaines précis à savoir : La défense, la santé, l'environnement et les ressources naturelles. On voit à travers ces principes que l'orientation est donnée et que les exceptions seront intégrées dans une logique de pression en vue de leur abandon notamment en faisant miroiter aux pays en développement, dans le cadre d'accords de libre échange, avec les pays ou les groupes de pays les plus importants.

Les accords de l'Organisation Mondiale du Commerce

Ils sont au nombre de quatre connus à travers leurs abréviations SPS (Accord Sanitaire et Phyto-Sanitaire), OTC (Obstacles Techniques liés au Commerce), AGCS (Accord Général pour le Commerce des Services) et l'accord ADPIC ou TRIPs (Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce ou trade-related aspects of intellectual property rights).

- **L'accord SPS** qui régle la circulation des produits « *définit les règles fondamentales concernant l'innocuité des produits alimentaires, ainsi que les normes sanitaires pour les animaux et les végétaux* ». Cet accord limite les obstacles à la circulation de ces produits aux normes internationales ou à des normes dûment justifiées et scientifiquement prouvées et instaure les inspections avant expédition. Cet accord reconnaît le droit souverain des membres mais fait en sorte qu'une prescription sanitaire ou phytosanitaire ne constitue pas une restriction arbitraire, scientifiquement injustifiable ou déguisée au commerce international.

- **L'accord sur obstacles techniques au commerce (OTC)** « *visé à faire en sorte que les règlements techniques, les normes et les procédures d'évaluation de la conformité soient non discriminatoires et ne créent pas d'obstacles non*

nécessaires au commerce. De même, il reconnaît aux Membres le droit de mettre en œuvre des mesures permettant d'atteindre leurs objectifs légitimes de politique générale, comme la protection de la santé et de la sécurité des personnes ou la protection de l'environnement.» Cet accord permet aux Etats de subdiviser, de manière réglementaire (par Décret en Tunisie), les produits en trois catégories : ceux qui circulent librement, ceux soumis à un cahier des charges et enfin ceux qui doivent être soumis au contrôle à l'importation.

● **L'AGCS** constitue l'un des accords majeurs du cycle de l'Uruguay Round. Les enjeux sont majeurs car ils touchent des secteurs économiques et financiers très importants (banques, assurances, téléphonie, transport...). Toutefois cet accord sur le commerce des services *« exclut les services fournis dans le secteur public qui ne sont fournis ni sur une base commerciale, ni en concurrence avec d'autres fournisseurs. Les activités faisant partie d'un régime de sécurité sociale et les autres services publics, comme les services de santé et d'éducation, qui ne sont pas fournis dans les conditions commerciales, en sont de bons exemples »*. Quand un pays décide d'ouvrir un service tous les pays, sans exception, peuvent en bénéficier. Ces services sont subdivisés par l'OMC en quatre modes qui seront illustrés par des exemples pris dans le domaine de la santé. Le mode 1 comprend la fourniture transfrontalière, tel que la fourniture de services de diagnostic ou de programme de traitement dans un pays A par des prestataires d'un pays B, par le biais des télécommunications ("télémédecine"). Le mode 2 s'intéresse à la consommation à l'étranger, par exemple : les patients d'un pays A qui se rendent dans un pays B pour y subir un traitement. Le mode 3 régit la présence commerciale, par exemple : la création d'un hôpital ou investissement dans un hôpital dans un pays A par des personnes d'un pays B. Enfin le mode 4 couvre la présence de personnes physiques, par exemple : fourniture de services dans un pays A par des professionnels de la santé qui sont des ressortissants du pays B.

● **L'accord ADPIC ou TRIPS** était destiné à promouvoir la recherche, l'innovation et la création. A l'inverse des autres accords il prône une démarche de limitation et permet de créer des monopoles. En effet l'accord ADPIC interdit le partage du savoir et le cantonne dans les pays qui le détiennent. Il a conduit dans le domaine de la santé et surtout du médicament à des controverses et à des réactions de grande ampleur. Dans le domaine du médicament les puissants laboratoires pharmaceutiques ont su imposer leur point de vue (tableau 1). Alors que ces produits n'étaient pas programmés au début des

discussions du cycle de l'Uruguay, ils sont devenus l'un des points principaux. Cet accord sera traité de manière plus approfondie dans le cadre de la loi tunisienne sur les brevets dont la conformité avec l'ADPIC a été reconnue par l'OMC à travers sa non opposition.

Rang	Entreprise	Pays	Chiffre d'affaires en Milliards de SUS
1	Novartis	Suisse	50
2	Pfizer	USA	44
3	Sanofi	France	39
4	Merck and Co	USA	36
5	Roche	Suisse	36
6	Glaxo Smith Kline	Royaume Uni	33
7	Johnson & Johnson	USA	33
8	Astra Zeneca	Royaume Uni et Suède	31
9	Teva	Israël	25
10	Gilead	USA	24

Classement des 10 premières entreprises pharmaceutiques en 2014

Les brevets en Tunisie

La loi tunisienne jusqu'à 2000 reconnaissait uniquement les brevets de procédés. C'est-à-dire que, si vous montrez que votre brevet était obtenu à travers un procédé de fabrication ou de purification différent de celui qui est protégé vous êtes en droit de l'exploiter. Cette situation était semblable à celle de la plupart des pays du monde. Elle donnait lieu à des abus de part et d'autre. En effet l'inventeur ne décrivait pas l'intégralité de son invention de peur d'être copié alors que les copieurs s'ingéniaient à décrire des méthodes nouvelles souvent impossible à reproduire. L'adhésion à l'OMC obligeait la Tunisie à changer sa législation pour se conformer aux ADPIC dans les cinq années qui suivent cette adhésion, ce qui a été fait en 2000

La loi du 2000-84 du 24 Août 2000 a permis à la Tunisie d'être en conformité avec ses engagements au sein de l'OMC. Le Ministère de la Santé Publique a été associé à toutes les étapes de sa préparation ce qui a permis d'introduire des nuances positives notamment dans le cadre du médicament. Les principaux articles de cette loi, **en liaison avec la santé**, peuvent être présentés comme suit :

➤ « Le brevet est délivré pour les inventions nouvelles impliquant une activité inventive et susceptibles d'application industrielle (art 2 alinéa 1) » : Cet article limite les champs de brevetabilité



et les lie à la possibilité d'exploitation industrielle. D'autre part sont exclus du domaine de la brevetabilité les méthodes thérapeutiques et chirurgicales ainsi que les moyens diagnostics qui y sont appliqués. Ne sont pas également brevetables « les substances vivantes existant dans la nature »

➤ « Est nouvelle l'invention qui n'est pas comprise dans l'état de la technique. L'état de la technique est constitué par tout ce qui a été rendu accessible au public, avant la date de dépôt de la demande de brevet ou de la date de priorité valablement revendiquée pour cette demande, et ce, par une description écrite ou orale, un usage ou tout autre moyen. (art 4 alinéa 1 et 2) ». C'est un domaine dont les possibilités d'exploitation sont considérables. Cet article a permis, par exemple, à l'Inde de gagner un procès contre les laboratoires Novartis en rejetant le brevet de l'Imatinib (Glivec).

➤ Les brevets sont délivrés aux risques et périls des demandeurs et sans la garantie de l'Etat soit quant à la réalité, à la nouveauté et au mérite de l'invention, soit quant à l'exactitude de la description. (art 35). Ce point est souvent ignoré par nos industriels. En effet, lorsque l'INNORPI délivre un brevet, elle déclare que la procédure est conforme au droit tunisien et ne se prononce pas sur le fond de la demande sur les plans techniques et scientifique. Il y a lieu dans ce domaine que l'INNORPI rende publique sa base de données afin de permettre aux personnes intéressées de s'y opposer en cas de nécessité.

➤ La durée de protection du brevet d'invention est de vingt ans à compter de la date de dépôt de la demande. (art 36). C'est la période légale en Tunisie en conformité avec les accords ADPIC. Les périodes complémentaires et l'exclusivité des données n'existent pas dans ces accords.

➤ Les droits conférés par le brevet ne s'étendent pas:

a) aux actes accomplis dans un cadre privé et à des fins non commerciales

b) aux actes accomplis à titre expérimental qui portent sur l'objet de l'invention

c) à la préparation de médicaments faite extemporanément et par unités dans les officines de pharmacie sur ordonnance médicale, ni aux actes concernant les médicaments ainsi préparés;

d) à l'offre, l'importation, la détention ou l'utilisation du produit breveté ou du produit obtenu par un procédé breveté, effectués sur le

territoire tunisien, après que ce produit ait été mis de manière licite dans le commerce de n'importe quel pays, par le propriétaire du brevet ou avec son consentement explicite.

e) aux actes nécessaires à la fabrication des médicaments génériques. Toutefois, l'exploitation des produits nés de ces activités à des fins commerciales ne peut être réalisée qu'après expiration de la période de protection du brevet.

f) à l'utilisation d'objets à bord d'aéronefs, de véhicules terrestres ou de navires étrangers qui pénètrent temporairement ou accidentellement dans l'espace aérien, sur le territoire ou dans les eaux territoriales de la République Tunisienne (Art 47).

Cet article permet d'excepter les préparations magistrales du champ de brevetabilité. C'est ainsi que tout pharmacien d'officine peut utiliser des produits sous brevet sans enfreindre la loi. De même cet article ouvre la voie aux importations parallèles et à toute autre activité d'importation en provenance d'un pays où le produit a été mis sur le marché. A mon sens la seule limitation à introduire dans ce cadre réside dans la nécessité que le pays de provenance soit membre de l'OMC. On ne peut pas interdire en Tunisie l'importation d'un produit sous le prétexte qu'il a été breveté dans notre pays. Le troisième point de cet article 47 est l'introduction de l'exception Bolar qui permet d'effectuer tous les actes de lancement des génériques afin de les mettre sur le marché le premier jour de la tombée dans le domaine public du brevet du produit (paragraphe e) .

➤ « Toute personne qui, de bonne foi, à la date de dépôt de la demande d'un brevet ou à la date de la priorité revendiquée pour elle, exploitait l'invention en Tunisie, a le droit, à titre personnel, d'exploiter l'invention malgré l'existence du brevet. Ce droit d'exploitation appartient aussi, dans les mêmes conditions, à celui qui avait fait des préparatifs sérieux en vue d'exploiter l'invention en Tunisie. Ce droit ne peut être transmis aux tiers qu'avec le fonds de commerce, l'entreprise ou la partie de l'entreprise auquel il est attaché. (art 48).»

Sur la base de cet article la Tunisie a pu bénéficier d'un «complément» à la période de grâce (qui s'est terminée le 31 Décembre 2004) et les industriels ont pu exploiter des produits nouveaux découverts entre 2000 et 2004.

➤ «Le titulaire du brevet a l'obligation d'exploiter l'invention objet du brevet, dans un délai de quatre ans à compter du dépôt de la demande ou de trois ans à compter de la délivrance du brevet en tenant compte du délai le plus long dans tous les cas,

à moins que le produit objet de l'invention ne soit soumis à une autorisation administrative préalable de mise sur le marché, auquel cas le délai est augmenté de deux ans après expiration des périodes ci-dessus mentionnées (Art 51).»

C'est un point souvent méconnu et qui mérite d'être exploité par les industriels des pays en développement. En effet, il ne s'agit pas de mener une campagne contre les multinationales mais simplement de rester fidèle à l'état d'esprit des accords de l'OMC et aux consensus souvent très difficilement trouvés. Pour illustrer ces propos, le procès de Pretoria peut être cité en exemple. En effet l'Afrique du Sud, où un habitant sur cinq est atteint du SIDA, a promulgué en 1997 une loi autorisant les importations parallèles et les exceptions au brevet pour des raisons de santé. 39 Laboratoires internationaux ont attaqué cette loi devant la justice de ce pays. La communauté internationale et la société civile s'est mobilisée pour défendre l'Afrique du Sud. En Avril 2001, et sous la pression, les Laboratoires ont retiré leur plainte (Certains disent que le retrait permettait d'éviter l'énoncé d'une décision défavorable dont les conséquences risquaient d'être plus lourdes que la perte partielle de ce marché).

➤ Les Licences obligatoires (Art 69) : *«Toute personne intéressée peut, après l'expiration du délai prévu à l'article 51 de la présente loi, obtenir, à tout moment, une licence obligatoire, dans l'un des cas suivants: – Lorsque l'invention objet du brevet n'a pas commencé à être exploitée industriellement ou n'a pas fait l'objet de préparatifs effectifs et sérieux en vue de cette exploitation en Tunisie dans le délai prévu à l'article 51 de la présente loi ;*

– Lorsque le produit objet de l'invention n'a pas été commercialisé en quantité suffisante pour satisfaire aux besoins du marché tunisien

– Lorsque l'exploitation industrielle ou commerciale de l'invention objet du brevet a été abandonnée depuis plus de trois ans en Tunisie.

Cet article présente un intérêt certain pour de nombreux industriels. La procédure est parfaitement décrite dans les autres articles de la loi. Pour en user, il faudrait que l'approche «licence obligatoire» soit pilotée par des juristes spécialisés dans le domaine.

➤ Les licences d'office (Art 78 alinéas 4, 5 et 6) : *«Si l'intérêt de la santé publique l'exige, les brevets délivrés pour des médicaments, pour des produits nécessaires à l'obtention de ces médicaments ou pour des procédés de fabrication de tels produits peuvent, au cas où ces médicaments ne sont mis à la disposition du public qu'en qualité ou en quantités*

insuffisantes ou à des prix anormalement élevés, être soumis, à la demande du ministre chargé de la santé publique, au régime de la licence d'office par arrêté du ministre chargé de l'industrie. L'Etat peut, à tout moment, pour les besoins de la défense ou de la sécurité nationale, obtenir d'office une licence pour l'exploitation d'une invention objet d'une demande de brevet ou d'un brevet, que cette exploitation soit faite par lui-même ou par le biais, d'un tiers. La licence d'office est accordée, à la demande du ministre concerné, par arrêté du ministre chargé de l'industrie. C'est un des articles majeurs de la loi tunisienne qui exploite totalement les flexibilités accordées par l'accord ADPIC. Autant certaines flexibilités ont été utilisées par de nombreux pays, autant il est rare que soient instaurées des licences d'office en raison de prix élevé des médicaments. Cette phrase permet à notre pays de négocier en sa faveur les prix des médicaments. C'est ce paragraphe qui a permis la fabrication de l'Oseltamivir par des sociétés tunisiennes (bien que ce produit ne soit pas d'un grand apport sur le plan thérapeutique). Il a évité l'achat en quantités importantes de ce médicament à l'échelle internationale. La licence d'office n'a pas été utilisée mais elle attendait dans les tiroirs en cas de procès. C'est ce procédé qui pourrait être utilisé pour les nouveaux traitements de l'Hépatite C. En effet les nouveaux médicaments coûtent très cher. Le laboratoire Gilead, par exemple a mis sur le marché son produit Sovaldi **à 84.000 US\$ le traitement en exceptant de nombreux pays où le traitement était** mis sur le marché à 2000 US\$. Notre pays a, au départ, été exclu. La Tunisie s'est mobilisée, à travers sa société civile, pour être insérée dans cette liste. De l'avis de nombreuses personnes la boîte de Sofosbuvir ne coûterait qu'entre ... 100 et 200 US\$.

Enfin toute cette approche et ces avantages difficilement acquis risquent de partir en fumée en raison du projet ALECA (Accord de Libre Echange Approfondi et Complet) proposé à la Tunisie par l'Union Européenne. Cet accord introduit les brevets complémentaires, les brevets perpétuels et l'exclusivité des données. Ces propositions sont demandées, certainement, en contrepartie d'avantages pour d'autres secteurs. Cependant il faut souligner que leur signature signifie la mort lente de l'industrie pharmaceutique et l'envolée des prix des nouvelles thérapeutiques. L'UE défend les intérêts des pays riches bien qu'une seule entreprise, Sanofi, fait partie du top 10 des groupes pharmaceutiques (la Suisse ne fait pas partie de l'UE). Il faudrait que soient exigées des contreparties sectorielles et faire preuve du même extrémisme comme par exemple, la reconnaissance automatique des AMM tunisiennes par l'UE (il est permis de rêver les yeux ouverts!!!)



« Le rôle de l'Académie nationale de Pharmacie en France »

Agnès Artiges, Secrétaire Générale de l'Académie



L'Académie nationale de Pharmacie fondée en 1803, est une institution à vocation scientifique et orientation professionnelle représentant une autorité morale complètement indépendante des Pouvoirs Publics comme de tout intérêt privé.

Organisée, jusqu'à ce jour, sous forme d'une association reconnue d'utilité publique, son statut vient d'être modifié par la récente loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, elle est devenue « une personne morale du droit public à statut particulier, placée sous la protection du Président de la République. Elle s'administre librement et ses décisions entrent en vigueur sans approbation préalable. »

Dans la lignée historique de son action, la nouvelle loi confirme sa mission qui est de « répondre à titre non lucratif, aux demandes du Gouvernement, sur toute question concernant la Santé publique et de s'occuper de tous les objets d'étude et de recherche qui peuvent contribuer aux progrès de la pharmacie, notamment pour ce qui concerne le médicament, les autres produits de santé, la biologie et la santé environnementale ».

Composée d'environ 500 membres, scientifiques et professionnels élus par leurs pairs, principalement issus de la profession pharmaceutique, elle organise des séances publiques chaque quinzaine ; l'Académie nationale de Pharmacie a récemment émis de nombreuses recommandations et divers rapports consultables sur son site internet, www.acadpharm.org. Elle va, dorénavant, également publier des livrets récapitulant les principaux thèmes de Santé publique, suivis d'année en année, par exemple : la vaccination, la santé environnementale, la sécurité du médicament

En mars dernier, elle a ouvert, sur son site, un dictionnaire des sciences académiques à la rédaction duquel ont pu participer non seulement ses membres mais tout professionnel et scientifique qualifié.

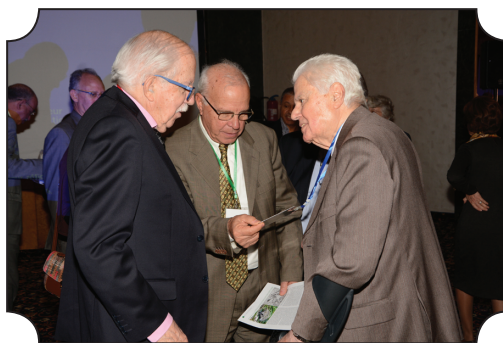
L'Académie est également en étroites relations avec ses Académies sœurs de médecine, des sciences, d'agriculture, des technologies, vétérinaire, ... avec lesquelles elle conjugue ses efforts pour les sujets d'intérêt commun. Elle souhaite également s'impliquer de plus en plus dans des actions communes avec ses partenaires d'autres pays.



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ENVIRONNEMENTALE

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris
Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877



Le “Hasard” au service de l’innovation thérapeutique.

En 2012, après bien des années de vie clandestine, le mot sérendipité est entré dans le dictionnaire Larousse, sous la définition : « capacité, art de faire une découverte, scientifique notamment, par hasard ». Ce mot est la traduction du terme anglais serendipity, lui-même forgé par Horace Walpole en 1754, en référence à un conte ancien, récemment réédité, intitulé « Voyage et aventures des trois princes de Serendip », serendip étant l’ancien nom de l’île de Ceylan, le Sri-Lanka d’aujourd’hui.

C’est au sein d’une lettre de remerciement qu’Horace Walpole écrit à son ami Thomas Mann, résident britannique à Florence, que ce mot va apparaître à propos de la découverte de blasons, dans les termes suivants : « *vraiment cette découverte est presque de l’espèce que j’appelle serendipity, un mot très expressif que je vais, faute d’avoir mieux à vous narrer, vous l’expliquer.* » Un peu plus loin, faisant référence au conte ancien, il ajoutait : « *tandis que leurs altesses voyageaient, elles faisaient toute sorte de découverte, par accident et sagacité, des choses qu’elles ne cherchaient pas du tout.* »

La sérendipité, art de rencontrer quelque chose que l’on ne cherchait pas, est une source pour la créativité et l’innovation et les exemples foisonnent dans des domaines aussi variés que la biologie, la physique et, ce qui nous intéresse ici, la chimie thérapeutique.

Nombreux sont en effet les médicaments qui lui doivent leur existence, dans des domaines aussi variés que la cancérologie, la psychiatrie, les maladies cardiovasculaires. Selon une revue récente⁵ 35% des médicaments relevant du traitement des cancers lui seraient liés. Dans ce domaine justement, l’un des meilleurs exemples de sérendipité est celui du cis-platine. Barnet Rosenberg, un biophysicien d’esprit curieux voulait observer le comportement des bactéries *Escherichia coli*, dans un champ électrique, alimenté grâce à des électrodes en platine. Ne se contentant pas de la seule observation, à savoir l’arrêt de la multiplication des bactéries et leur déformation, il voulut comprendre le phénomène, d’abord en analysant le mélange d’électrolyte puis en s’associant à des pharmacologues. De là, naquit

Claude Monneret

Président de
l’Académie Nationale
de Pharmacie de France



ultérieurement, le cis-platine qui révolutionna le traitement des cancers testiculaires.

Assez curieusement, l’ypérite, gaz de combat utilisé pour la première fois le 12 juillet 1917 sous l’impulsion de Fritz Haber sera finalement le germe donnant naissance à la chimiothérapie après l’incident de Bari en décembre 1943. Les travaux de Goodman et de Gilman conduiront à la chlorméthine ou Mustargen (Caryolysine™) qui sera le premier médicament anticancéreux approuvé par la FDA en 1949. Elle reste indiquée dans le traitement de la maladie de Hodgkin en polychimiothérapie, le traitement de lymphome cutané et le traitement local du psoriasis de l’adulte.

Toujours dans le domaine du cancer, un autre exemple est celui des alcaloïdes de la petite pervenche. De substances censées traiter le diabète de type II, grâce à l’observation de chercheurs, on en arrivera à des médicaments ciblant la tubuline, un élément essentiel à la multiplication cellulaire. C’est toute l’histoire des poisons du fuseau comme la vincristine et la vinblastine, lesquelles conduiront, par une réaction chimique inattendue, à la vinorelbine ou Navelbine® et plus récemment, suite à une initiative un peu folle, à la vinflunine ou Javlor®, destinée au traitement du cancer de la vessie.

Sait-on que la découverte des sulfamides hypoglycémisants destinés à traiter les diabètes de type 2, par le professeur Auguste Louis Loubatières est liée au rationnement imposé aux habitants de Montpellier dans la France occupée en 1942. La mauvaise nutrition était source de nombreux cas d’infections, voire de typhoïdes. Le traitement consistait à administrer des sulfamides antibactériens, jusqu’à ce que l’on observe plusieurs cas d’hypoglycémies sévères. Ceci amènera Loubatières à démontrer l’action pro-insulinique de

certains de ces sulfamides. De là naîtra un nouveau traitement, toujours d'actualité, même s'il a été quelque peu détrôné par la metformine, pour les diabétiques de type 2, non insulino-dépendant.

Et que dire des médicaments psychiatriques qui pour la plupart sont redevables à la sérendipité. Il en est ainsi pour le chef de file, la chlorpromazine ou Largactil® découverte en 1951 par le médecin de marine Henri Laborit, un spécialiste de l'hibernation, et développé à l'époque par Rhône-Poulenc. Les benzodiazépines dont on sait les français grand consommateurs, sont le fruit du hasard et de la persévérance de Léo Sternbach. Ce grand chimiste désireux de faire place nette dans son laboratoire pour aborder un nouveau thème de recherche découvre un échantillon abandonné sur une étagère. Plutôt que de l'éliminer il le purifie et l'envoie au pharmacologue Randall. Coup de théâtre. Le produit se révèle peu toxique et très actif, capable de calmer les animaux les plus irascibles. Il s'agit du chlórdiazépoxycide ou Librium® qui, synthétisé « accidentellement » à partir d'une quinazoline est le chef de file des benzodiazépines comme les Valium®, Lexomil®, Témesta® pour ne citer que les plus connus. Qui plus est la formule initialement proposée pour ce composé chimique est fautive et sera rectifiée par Sternbach lui-même lorsqu'il reprendra les études sur ce composé et sa synthèse à plus grande échelle. La sérendipité jouera également un rôle dans la découverte d'autres médicaments psychiatriques comme l'imipramine ou Tofranil®, et le méprobamate ou équanyl®. Comme l'écrivait voici quelques années dans le Recherche, le neurologue et psychiatre Boris Cyrulnik, la psychiatrie devrait élever un monument à la gloire de la sérendipité.

La découverte du carbonate de lithium comme antidépresseur majeur est née de la persévérance d'un médecin australien isolé au fond de la brousse australienne, John Cade, qui était persuadé que les épisodes maniaques des schizophrènes étaient dus à une substance endogène X, et qu'une carence en cette même substance X expliquait leur état dépressif. En réalité c'est en ajoutant un sel de lithium à des extraits urinaires, pour les solubiliser, qu'il découvrira le potentiel du lithium sans pouvoir toutefois en maîtriser totalement la toxicité. Ce traitement par le lithium bénéficiera d'un coup de pouce supplémentaire, toujours la sérendipité, par la mise au point à peu près simultanée du spectromètre

de flamme par Morgan Shou, un médecin danois, permettant d'ajuster les doses.

Les essais précliniques et cliniques en sont d'autres exemples, les effets produits n'étant pas ceux escomptés. L'exemple le plus connu est probablement celui du viagra à l'origine destiné à soigner l'angine de poitrine, qui va révolutionner le traitement de l'impuissance, alors du ressort des psychologues. Au passage l'impuissance sera rebaptisée dysfonctionnement érectile et deviendra du ressort des urologues. Une nouvelle maladie est née.

L'histoire de la découverte du propranolol pour soigner les hémangiomes infantiles graves relève purement de l'observation clinique. Cette histoire a débuté en été 2006 lorsqu'un nouveau-né souffrant d'un angiome grave, et risquant de ce fait de perdre un œil, est traité par la cortisone. Trop forte dose ou susceptibilité individuelle, quoiqu'il en soit, le nouveau-né présente des troubles cardiaques sérieux qui nécessitent un traitement par un b-bloquant, le propranolol. Force est de constater la régression de l'hémangiome en quelques jours. Plusieurs essais cliniques conforteront ce résultat de sorte que le propranolol en solution est devenu le traitement de référence de ces hémangiomes.

Dernier exemple en date, celui de l'Erivedge pour le traitement des cancers baso-cutanées, exemple que l'on pourrait baptiser « le cyclope et le hérisson » puisqu'il débuta par la naissance de moutons cyclopes pour impliquer la voie de signalisation hedgehog (hérisson en anglais).

A l'heure où l'on s'interroge tous azimuts sur l'innovation thérapeutique, comment la stimuler, comment la favoriser, il est curieux de constater que l'on fait tout pour ignorer la sérendipité, en tous cas pour la freiner. La volonté de tout planifier, que ce soit dans le monde industriel ou dans le monde universitaire met en péril cet aspect pourtant riche en exemples fructueux. La sérendipité semble fuir les grands ensembles, et la recherche bien organisée s'est révélée moins efficace que la recherche « désordonnée » de petites équipes. La sérendipité, loin de favoriser l'individualisme, ou de provoquer le désordre reste une voie efficace pour faire de la science autrement, et mettre les esprits audacieux et créatifs au pouvoir.



Objets connectés en santé : le meilleur ou la pire des choses ?

Prof. Alain Astier, Pharmacien des Hôpitaux

Président de la 7^{ème} section de l'Académie de Pharmacie



Depuis l'antiquité le monde aura connu cinq révolutions majeures dans les relations entre les humains. La première s'est déroulée il y a plus de 2600 ans en méditerranée orientale avec la création des échanges internationaux et du commerce maritime, notamment par les grecs et les phéniciens. La seconde a débuté en Italie à la fin du 14^{ème} siècle avec la Renaissance et la compréhension que la terre était ronde et que de nombreux pays nouveaux étaient à conquérir, élargissant les horizons culturels et commerciaux. La révolution industrielle qui a émergée en Europe dès le début du 19^{ème} siècle, a changé profondément les rapports entre les hommes avec l'apparition puis l'extension rapide du salariat et la prééminence du capital, et en multipliant les échanges lointains par le rail et le télégraphe. Amorcée au début du 20^{ème} siècle avec le téléphone, la radio puis la télévision, la rapidité de l'information aura joué un rôle majeur amorçant la mondialisation de l'information et jouant même sur les équilibres politiques.

Nous sommes entrés depuis moins de 20 ans dans la révolution NBCI pour Nanotechnologies, Biotechnologies, Communication et Information. Dans ces deux derniers domaines, largement facilités par les nanotechnologies et la miniaturisation afférente, l'évolution peut se décomposer en 3 étapes. Est d'abord apparue la numérisation des contenus des connaissances permettant par exemple, de faire tenir dans une petite clé USB la totalité de l'*Encyclopedia Universalis* et de la reproduire et de la diffuser à volonté.

La numérisation des services et la diffusion universelle des connaissances grâce à l'Internet généralisé ont été un changement majeur de paradigme, éclatant les métiers traditionnels et transformant radicalement les relations prestataire/fournisseur/client. Dans

le domaine de la santé on parle maintenant de consultations médicales délocalisées, de commandes de médicaments par internet, d'autonomisation du patient vis-à-vis des professionnels de santé et de consumérisme médical éclairé.

Nous atteignons à présent l'ère de la numérisation et de l'internet des objets qui induit un véritable trans-humanisme impliquant l'extension de la connaissance des paramètres individuels possiblement à la totalité de l'humanité. C'est le domaine des objets connectés en santé, assemblage miniaturisé d'un capteur, de moyens de diffusion sans-fil et de stockage instantanés et d'un logiciel d'analyse. Le nombre d'objets connectés orientés santé est ainsi passé de 13,5 millions d'unités vendues en 2013 à 34,3 millions en 2015, soit un facteur multiplicateur de 2,5 en 2 ans. Il est évident que ces objets hybrides changeront profondément la façon de soigner en imposant la règle des 3 P : prédiction, prévention et personnalisation. Les champs d'applications sont certes immenses mais posent d'emblée de nombreux problèmes : fiabilité des données, sécurité des données, respect de la vie privée, accessibilité des métadonnées, interrogations éthiques comme la médicalisation permanente de la vie et les perturbations psychologiques majeures pouvant y être associée comme avec la médecine prédictive.

Le pharmacien se doit de jouer un rôle essentiel dans cette « explosion » des objets connectés orientés « bien être ou santé », ne serait-ce qu'en posant les limites de ce qui relève du dispositif médical, de participer à la réflexion sur leurs réels bénéfices individuels et collectifs, notamment dans le domaine du médicament, et en jouant ainsi pleinement son rôle de professionnel de santé.

Traitement du stress et des troubles mineurs du sommeil



*Stress
je n'attends pas!*



**NOUVELLE
PRESENTATION**

SEDATIF PC :

Forme pharmaceutique : Comprimés à sucer : Boîte de 90 comprimés. **Composition :** Par comprimé (300 mg) : Abrus precatorius 6 CH : 0,5 mg - Aconitum napellus 6 CH : 0,5 mg - Atropa belladonna 6 CH : 0,5 mg - Calendula officinalis 6 CH : 0,5 mg - Chelidonium majus 6 CH : 0,5 mg - Viburnum opulus 6 CH : 0,5 mg. Excipients : saccharose, lactose, stéarate de magnésium. **Indications :** Médicament homéopathe traditionnellement utilisé dans les états anxieux et émotifs, les troubles du sommeil. **Posologie et mode d'administration :** Voie orale, 2 comprimés à sucer 3 fois par jour. Le traitement ne devra pas dépasser deux semaines. Enfants de moins de 6 ans : faire dissoudre le comprimé dans de l'eau avant la prise en raison du risque de fausse route. **Mises en garde et précautions d'emploi :** En raison de la présence de saccharose, ce médicament est déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares). En raison de la présence de lactose, ce médicament est déconseillé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares). **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** SEDATIF PC comprimé n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Médicament homéopathe autorisé n°6873092.

Pour toute information complémentaire, veuillez contacter BOIRON TN, 1 rue du Laurier, cité Taieb M'hiri, El Aouina 2045 TUNIS
Tél. : 70 727 161 - Fax : 70 727 173 - e-mail : infos@boiron.com.tn



Les adjuvants dans les vaccins : quels bénéfices pour quels risques ?

Liliane Grangeot-Keros

Secrétaire général adjoint de l'Académie nationale de Pharmacie

Consultant, Laboratoire de référence OMS rubéole, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France

La vaccination est l'une des plus grandes avancées de la médecine. Elle a permis, il y a quelques décennies, l'éradication de la variole et la chute drastique des cas de poliomyélite au niveau mondial.

Cette formidable réussite n'est malheureusement pas complète :

- des maladies à prévention vaccinale, comme la poliomyélite continuent à sévir dans les pays en développement qui refusent la vaccination ou dont les conditions politiques / économiques ne permettent pas une couverture vaccinale suffisante ;
- dans les pays industrialisés, la sécurité des vaccins en général, mais plus particulièrement celle des vaccins à adjuvants aluminiques est remise en question par une partie de la population et du corps médical, conduisant à une baisse préoccupante de la couverture vaccinale. Pourtant, les adjuvants sont essentiels, voire indispensables, pour assurer une bonne efficacité de certains vaccins.

Les systèmes adjuvants et leur mode d'action

Les systèmes adjuvants augmentent la protection induite par les vaccins en fournissant une réponse immunitaire forte et prolongée ainsi qu'une forte stimulation de la mémoire immunitaire nécessaire pour la protection à long terme contre une maladie donnée.

Ils sont indispensables lorsque l'antigène vaccinal est peu immunogène (protéines purifiées, peptides, polysaccharides, ...) ou que le pathogène est sujet à des variations antigéniques (grippe saisonnière). Ils peuvent permettre de réduire les quantités d'antigène nécessaires par dose vaccinale, augmentant ainsi les capacités de fabrication d'un vaccin lors de situations urgentes (pandémies grippales, par exemple). Ils offrent une meilleure efficacité protectrice chez les sujets âgés (immunosénescence) ou présentant une réponse immunitaire altérée (immunodéficience, pathologies chroniques). Enfin, ils peuvent faciliter le développement de nouveaux vaccins contre des maladies qui représentent un vrai défi (hépatite C, SIDA, tuberculose, paludisme).

Le mécanisme d'action des adjuvants ne repose pas sur un simple effet de dépôt au site d'administration. En effet, l'activité des adjuvants est principalement liée à l'activation de la cellule dendritique, cellule-clé de l'immunité innée.



L'interaction entre des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPS) (exemple : lipopolysaccharide des bactéries gram négatives, flagelline, mannanes, ARN double brin...), et certains récepteurs (PRR : Pattern recognition receptor) entraîne une activation de la cellule et la production de cytokines. Plusieurs catégories de PRR [TLRs (Toll like receptors) (fig 1) et NLRs (Nucleotid-binding oligomerization domain (NOD) like receptors)] peuvent être définies en fonction de leur localisation cellulaire (membrane plasmique, membrane des endosomes, cytosol)

Expression en surface ou en intracellulaire

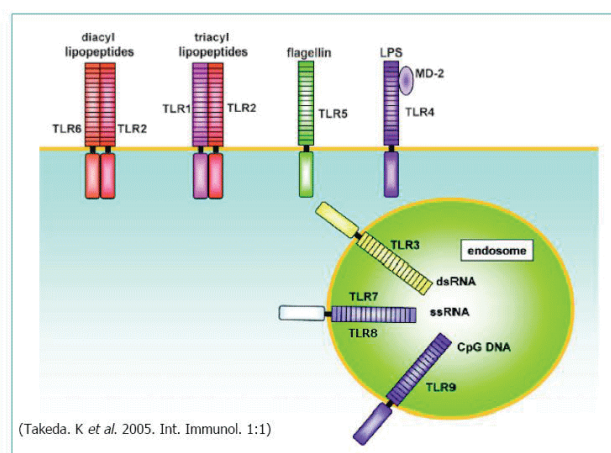


Fig 1 : activation des cellules dendritiques par l'intermédiaire des TLR

- Les sels d'aluminium qui sont des activateurs de NLRP3, augmentent la production d'anticorps T-dépendante (type Th2) mais ils n'induisent pas ou peu de réponse cellulaire.

Le rôle des TLR a été mis à profit pour développer de nouveaux adjuvants. Le MPL (monophosphoryl Lipid A), dérivé du lipopolysaccharide bactérien, est un agoniste de TLR4, stimulant puissant des réponses immunitaires cellulaires T et humorales. Combiné à l'oxyhydroxyde d'aluminium sous la forme du système adjuvant AS04, il induit une réponse plus intense, avec des taux d'anticorps et de lymphocytes B mémoire plus élevés que le sel d'aluminium seul. Il entre ainsi dans la formulation de vaccins commercialisés (HBV, papillomavirus). De nouveaux agonistes de TLR4 sont à l'étude, par exemple le GLA (Glucopyranosyl Lipid A) dans un

vaccin contre la grippe saisonnière. Suivant le ligand utilisé et le récepteur de reconnaissance mis en jeu, il est possible d'obtenir des titres élevés et durables en anticorps, une réponse cellulaire protectrice à Lymphocytes T CD8+, des réponses cellulaires de type Th1 ou Th2.

La sécurité des adjuvants aluminiques

Les sels d'aluminium sont les adjuvants les plus utilisés dans le monde. Ainsi, en France, sur les 56 vaccins autorisés, 30 contiennent un adjuvant qui, dans 90 % des cas, est un adjuvant aluminique.

Utilisés depuis les années 20, la tolérance des adjuvants aluminiques est considérée excellente par les autorités internationales, même si quelques effets indésirables locaux ont été rapportés (granulomes ou pseudo-abcès au point d'injection vaccinale pouvant persister pendant plusieurs mois, voire tuméfactions étendues mais bénignes). Cependant, à la fin des années 90, la sécurité d'emploi des adjuvants aluminiques a commencé à faire l'objet de controverses. En 1998, l'équipe de R. GHERARDI, à CRÉTEIL (FRANCE), A DÉCRIT LA SURVENUE D'UNE LÉSION INFLAMMATOIRE EXCLUSIVEMENT LOCALISÉE AU POINT D'INJECTION, RENFERMANT DES CRISTAUX D'ALUMINIUM AU SEIN DES MACROPHAGES [MYOFASCIITE À MACROPHAGES (MFM)]. EN 2001, LE LIEN AVEC L'ALUMINIUM ÉTAIT ÉTABLI ET DE L'HYDROXYDE D'ALUMINIUM ÉTAIT MIS EN ÉVIDENCE PAR TROIS MÉTHODES DIFFÉRENTES, DANS LES INCLUSIONS INTRACYTOPLASMIQUES DES MACROPHAGES. CÉPENDANT, LA RELATION ENTRE CETTE LÉSION HISTOLOGIQUE ET LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE ASSOCIÉE (MYALGIES, ARTHRALGIES, FATIGUE), EST TOUJOURS FORTEMENT DÉBATTUE. DES TROUBLES FONCTIONNELS COGNITIFS ONT ÉTÉ DÉCRITS PAR LA MÊME ÉQUIPE CHEZ DES MALADES PRÉSENTANT UNE MFM, À LA SUITE D'UNE ATTEINTE NEUROLOGIQUE MODÉRÉE DONT L'ORIGINE POURRAIT ÊTRE INFLAMMATOIRE OU TOXIQUE DU FAIT DE LA PERSISTANCE DE L'ALUMINIUM DANS LE CERVEAU.

POUR LEVER LES DOUTES SUR LA SÉCURITÉ DES VACCINS CONTENANT UN ADJUVANT ALUMINIQUE, L'ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE A MIS EN PLACE UN GROUPE DE TRAVAIL AYANT POUR BUT DE RÉ-ÉVALUER LA BALANCE BÉNÉFICE/RISQUE DES ADJUVANTS ALUMINIQUES À PARTIR DE RAPPORTS PRÉCÉDEMMENT PUBLIÉS :

- ✓ «**Aluminium et vaccins**». Vaccine 2002, May 31, 20 suppl 3
- ✓ «**Les adjuvants vaccinaux : quelle actualité en 2012**». Rapport de l'Académie nationale de médecine – 26 juin 2012
- ✓ «**Aluminium et vaccins**. Rapport du Haut Conseil de la Santé Publique, 11 juillet 2013
- ✓ «**Les adjuvants vaccinaux : une question controversée**». OPECST, 22 mai 2014

De plus, une analyse aussi exhaustive que possible des études récemment publiées a été réalisée et, de nombreuses auditions de personnalités ayant des compétences et une expérience susceptibles d'apporter un éclairage scientifique rigoureux dans le domaine des adjuvants aluminiques (cliniciens, épidémiologistes, galénistes, immunologistes, pharmacologues, toxicologues...) ont été menées. Le groupe de travail a également auditionné une association de malades afin qu'elle apporte son point de vue.

Des investigations du groupe de travail achevées en janvier 2016 et qui ont fait l'objet d'un rapport, les points suivants se dégagent :

- ✓ **la MFM, au site d'injection des vaccins, est une réalité.** Cette lésion peut être mise en évidence au niveau du muscle deltoïde, au site précis de la vaccination. La biopsie montre l'infiltration des tissus par des macrophages contenant de l'aluminium (hydroxyde ou phosphate). Cette lésion existe chez toutes les personnes vaccinées, dans les jours / semaines / mois suivants cette vaccination.
- ✓ il n'y a actuellement **aucun argument rationnel permettant d'incriminer une quelconque toxicité qui résulterait de la libération de nanoparticules** à partir du site d'injection des vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium ;
- ✓ **les symptômes associés à la lésion de MFM**, décrits essentiellement par l'équipe du Centre de référence des maladies neuro-musculaires de l'hôpital Henri Mondor (Créteil), **n'ont été rapportés que chez quelques centaines de patients alors que des milliards de doses** de vaccins avec adjuvants aluminiques ont été administrées. Par ailleurs, en dehors de la France, ces symptômes n'ont été qu'exceptionnellement rapportés ;
- ✓ **cette pathologie touche essentiellement les adultes vaccinés à l'âge adulte.** Elle ne se retrouve pas (à quelques exceptions près) chez les nourrissons et les enfants qui ont reçu de très nombreux vaccins ;
- ✓ en conséquence, **de nombreux facteurs restent à explorer** : le rôle de l'âge, le rôle des pathologies associées, la susceptibilité génétique ainsi que l'exposition à l'aluminium non vaccinal ou l'exposition à d'autres métaux qui pourraient éventuellement concourir au déclenchement des symptômes chez un très petit nombre de sujets.

Au total, si des questions demeurent en suspens concernant la myofasciite à macrophages, le bénéfice des vaccins contenant des adjuvants aluminiques est sans commune mesure avec d'éventuels effets indésirables systémiques, dont les mécanismes physio-pathologiques restent, aujourd'hui encore, à démontrer.



Résistances bactériennes en Tunisie : Données actuelles et difficultés thérapeutiques

Pr Chédli Fendri

Faculté de Pharmacie- Monastir

Service Microbiologie - CHU la Rabta- Tunis



Introduction

La résistance aux antibiotiques (ATB) est un problème mondial résultant de la dissémination de plus en plus rapide de cette résistance, avec cependant, des disparités géographiques et une évolution vers la multi résistance. Le danger est qu'on assiste de plus en plus à une apparition de bactéries multi résistantes (BMR) en médecine communautaire. Ceci n'est nullement étonnant quand on voit l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine à l'hôpital et dans la communauté, en médecine vétérinaire (en curatif et pour de bons rendements) et dans le secteur agricole.

A ceci s'ajoute le ralentissement du développement de nouvelles molécules par manque relatif d'intérêt financier pour ce marché. Tout ceci va aboutir à des impasses thérapeutiques dont les conséquences sont souvent inquiétantes.

Le constat est analogue en Tunisie, avec dissémination de plus en plus rapide de la résistance aux ATB, évolution vers la multi résistance, apparition de BMR communautaires. Les autorités de tutelle (Unité des laboratoires du MSP, autres instances), en collaboration avec l'OMS, les microbiologistes et les infectiologues, sont sur le point de mettre en place un réseau national de surveillance de la résistance aux ATB en Tunisie à l'instar de ce qui existe déjà dans les pays industrialisés.

En attendant, des protocoles fragmentaires sont suivis en Tunisie : Recensement des résistances par année dans les hôpitaux (problèmes : standardisation, contrôles de qualité, moyens matériels et humains), des actions au niveau des Comités thérapeutiques mais certains ne sont pas toujours suffisamment actifs, CLIN (efficacité limitée car non institutionnalisés). Les séances de Formation continue et les contacts directs ou téléphoniques restent les meilleurs moyens d'information actuellement.

Stratégies et mise en place dans certains laboratoires

A côté de ces expériences fragmentaires qui

continuent, des efforts de travail en réseau ont été réalisés en Tunisie à partir de 1999 afin de connaître l'état de la résistance en Tunisie au niveau de LART : Laboratoire d'antibiorésistance en Tunisie dont les objectifs étaient de : Rassembler des données comparables, Effectuer des contrôles de qualité interne et externe, Disposer des mêmes critères d'interprétation en éliminant les doublons épidémiologiques.

Base de données : **Résistance aux ATB** des principales bactéries, souvent réactualisée

But : Détecter précocement les nouveaux phénotypes de résistance, Améliorer les connaissances fondamentales sur les supports génétiques de cette résistance, Prévenir la dissémination des **résistances** bactériennes par la détection précoce d'épidémies et la mise en place des méthodes de contrôle et de prévention

Les centres inclus dans ce réseau étaient : 4 CHU (Total de 2839 lits, Sfax (Hédi Chaker et Habib Bourguiba, Tunis : Charles Nicolle, Hôpital d'Enfants, Centre National de Greffe de Moelle Osseuse. Depuis 2011 : élargissement du réseau à 8 centres (5656 lits) : Tunis : Hôpital la Rabta, Hôpital Militaire, Institut Mohamed Kassab d'Orthopédie, Monastir : Hôpital Fattouma Bourguiba et depuis 2012, 2 autres centres ont été inclus ; mais la gestion reste très difficile en absence de moyens performants en informatiques d'exploitation des résultats.

Methodologie

Bactéries : 13 espèces ont été incluses dans cette surveillance

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* (depuis 2011), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* (depuis 2008), *Salmonella* spp, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* (depuis 2008), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus*

agalactiae (depuis 2008), *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*

Identification : méthodes conventionnelles

Etude de sensibilité aux ATB : CA-SFM, EUCAST depuis 2015

Saisie et analyse statistique des données : méthode semi informatisée

Tableau N° I : Récapitulatif du nombre de souches étudiées par espèce

Espèces	Nombre de souches
<i>E. coli</i>	71393
<i>K. pneumoniae</i>	20264
<i>P. aeruginosa</i>	17208
<i>A. baumannii</i>	3656
<i>Salmonella spp.</i>	1039
<i>S. aureus</i>	16698
<i>E. faecium</i>	593
<i>E. faecalis</i>	5760
<i>S. pyogenes</i>	1716
<i>S. pneumoniae</i>	2121
<i>H. influenzae</i>	3555
Total	144 003

Conséquences thérapeutiques en Tunisie

Les conséquences thérapeutiques de la multirésistance aux ATB sont toujours redoutables quel que soit la région géographique touchée : impasse thérapeutique surtout. Ceci incite les cliniciens, les biologistes et tous les autres acteurs impliqués dans l'antibiothérapie à adapter les consensus de traitement des différentes infections en fonction des résistances nouvellement apparues ; c'est ainsi qu'on pourra préserver les nouvelles molécules et qu'on repoussera l'apparition de nouvelles résistances.

Pour étayer mes propos dans cet article, j'ai choisi l'exemple de traitement des cystites simples tel que présenté dans le consensus de la Société de Pathologie Infectieuse en Langue Française (SPILF, 11 Décembre 2015). Nous verrons que les stratégies tunisiennes sont comparables.

quelques Rappels

- La capacité d'induire une infection n'est pas identique pour toutes les espèces bactériennes (en relation avec la virulence et la pathogénicité)
- Pour induire une infection urinaire (IU), les bactéries uropathogènes doivent avoir des systèmes d'adhérence au tissu rénal : les adhésines de *E. coli* par exemple, et

vaincre les mécanismes de défense naturelle de l'hôte (flux urinaire, réponse immunitaire...)

- *E. coli* est la bactérie la plus fréquente (70-95%) dans les IU communautaires, suivie des autres entérobactéries : 10-25% (*Proteus* spp. *Klebsiella* spp.) et de *S. saprophyticus*

Constat

En France comme ailleurs, on note une augmentation de la résistance aux ATB utilisés dans les IU communautaires avec une disparité géographique. Le principal facteur de risque de la R est l'exposition antérieure aux ATB avec des mécanismes croisés fréquents.

Ces R se développent plus facilement dans le microbiote digestif en raison du nombre de bactéries présentes, favorisant les contacts et donc **l'émergence de mutants résistants. C'est ainsi qu'un traitement par des quinolones dans les 6 mois précédant une IU augmente le risque de développer une infection avec une souche résistante.**

Données Françaises de sensibilité aux antibiotiques

Les consensus de traitement des IU s'est basé sur les données de l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) et les études multicentriques menées par plusieurs réseaux de laboratoires de ville (excluant toutes les souches isolées de patients hospitalisés afin d'avoir le meilleur reflet possible de l'épidémiologie de la R dans les IU en ville).

Afin de proposer un traitement de la aiguë simple, le critère de jugement principal **était** le succès clinique (**l'éradication microbiologique** est un critère secondaire).

D'autre part, l'absence de gravité des cystites permet de proposer en probabiliste des antibiotiques dont la prévalence de la résistance est inférieure à 20% (contre 10% pour les autres IU avec des signes de gravité). Ce seuil, arbitraire mais consensuel, repose sur l'expérience clinique et sur des modèles mathématiques

Sachant que *E. coli* est naturellement **Sensible** aux pénicillines (exceptées G et M), aux céphalosporines et carbapénèmes, aux quinolones, aminosides, fosfomycine, nitrofurantoïne et au cotrimoxazole,



le **taux de R** acquise à un antibiotique est un des critères requis pour le choix des antibiothérapies probabilistes.

Amoxicilline :

En France, *E. coli* est résistant à l'**amoxicilline** dans **45% des cas**, et à l' amoxicilline + acide clavulanique dans 25 à 35% , ce qui explique qu'elle ne soit pas actuellement recommandée en traitement probabiliste des IU communautaires. Le constat est le même en Tunisie.

Céphalosporines (C3G):

Le principal mécanisme de R de *E. coli* est l'acquisition d'une beta-lactamase à spectre étendu (BLSE) d'origine plasmidique. Au début des années 2000, la R de *E. coli* isolée d'IU communautaires aux C3G était exceptionnelle (<1%). En 2011 et 2012, leur prévalence en laboratoire de ville avoisine 4 et 4,5 % chez l'adulte probablement en raison de la sélection digestive), n'encourageant pas leur utilisation actuellement dans la communauté.

Quinolones :

La R de *E.coli* aux fluoroquinolones a augmenté au cours des 10 dernières années, passant de 3% à 25%. L'impact écologique important des fluoroquinolones sur le microbiote intestinal (risque d'émergence de mutants résistants de haut niveau) oblige à adopter une stratégie d'épargne de ces molécules et à limiter leur usage à des indications spécifiques.

Fosfomycine-trométamol :

La fosfomycine-trometamol agit actuellement sur toutes les bactéries responsables de cystites, à l'exception de *S. saprophyticus*. Son effet collatéral sur le microbiote est faible. Ces taux de sensibilité très élevés sont compatibles avec une utilisation de la fosfomycine-trometamol en traitement probabiliste des cystites.

Aminosides :

La R acquises avoisine actuellement 3 % pour l'ensemble des souches de *E.coli* isolées d'infection urinaire. Cependant leur utilisation en milieu communautaire doit être justifiée à chaque fois, afin de les préserver pour des situations précises.

EN TUNISIE

Une augmentation de la résistance des bactéries aux antibiotiques a été notée dans toutes les études publiées. Ci-dessous quelques exemples de

résistance chez des bactéries fréquemment isolées d'infections humaines :

Tableau N°II : Evolution de la résistance chez E coli et K pneumoniae

Bactéries/ Antibiotique	% de Résistance en 1999	Résistances en 2012
E coli / Ciprofloxacine	7,9	21,4
/ Gentamicine	4,5	15,6
/Céphalosporines	3,8	11,8
/Amoxicilline	>30	>50
K pneumoniae/ Ciprofloxacine	4	37,8
/ Gentamicine	29,5	39,6
/Céphalosporines	27,9	46,6
/Amoxicilline	R naturelle	
Carbapénèmes	Des résistances de plus en plus décrites depuis 2005	

Autres bactéries :

- *P aeruginosa* : 42% sont R à tous les ATB, 46% des souches isolées dans les unités de soins intensifs sont R à l'imipénème et 1/3 des souches isolées de bactériémies et d'infections pulmonaires sont R à l'imipénème.
- *A baumannii* : les souches isolées en réanimation et en chirurgie sont souvent multirésistantes aux ATB, parfois à tous les ATB (excepté la colistine) en particulier au niveau des bactériémies et des infections respiratoires.

Conclusion

Pour mettre en place un rempart contre l'apparition des R aux ATB, l'usage rationnel de ces molécules est la meilleure solution. Il faut appeler à la prudence lors de leur prescription (savoir ne pas prescrire quand il ne le faut pas : exemple une infection des voies aériennes telles que rhinopharyngite est souvent virale et ne nécessite pas des ATB). D'autre part, toute fièvre ne signifie pas infection, tout syndrome infectieux n'est pas forcément d'origine bactérienne. Un traitement antibiotique **probabiliste** doit tenir compte de l'évaluation ultérieure. Les antibiothérapies tiennent compte du spectre le plus étroit et de la famille la plus ancienne afin de préserver les nouvelles molécules.

Lorsqu'on prescrit un traitement ATB curatif ou prophylactique des infections bactériennes et après identification et résultat de l'antibiogramme, il faut penser à une désescalade. Enfin les ATB ne sont pas des anxiolytiques, ni des antipyrétiques ni systématiques.

Médicament Conseil et Automédication: vers l'encadrement en Tunisie

Dr Mokhtar BELAIBA

Acdimia -Maghreb



1. Le Médicament Conseil

1.1/- Appellations du médicament conseil

Le terme de «Médicament Conseil» désigne les médicaments destinés à traiter des symptômes courants et bénins sans l'intervention du médecin. Ce terme n'est pas unanime mais plusieurs appellations sont utilisées :

- ❖ Médicament conseil.
- ❖ Terme anglo-saxon : Médicament OTC (Over-the-Counter)
- ❖ Terme utilisé en France : Médicament PMF (Médicament à prescription médicale facultative)
- ❖ Autres appellations :
 - Médicament d'automédication
 - Médicament de médication officinale
 - Médicament grand public

1.2/Contexte réglementaire général du médicament conseil

Les médicaments conseil répondent aux mêmes exigences réglementaires que les autres médicaments, c'est à dire que la qualité de leur fabrication, leurs bénéfices et leurs risques ont été évalués par les structures de santé concernées par la réglementation du médicament.

On distingue 2 statuts réglementaires possibles du médicament selon le mode de délivrance :

On classe les médicaments selon le mode de délivrance comme suit :

Les médicaments éthiques qui sont de prescription médicale obligatoire (PMO) versus médicaments de prescription médicale facultative (PMF) sachant que les PMF peuvent être également pris en charge ou non (remboursables ou non) par les régimes de base de l'assurance maladie.

En France les médicaments inscrits sur la liste des produits de prescription médicale facultative (PMF)

(non tableau) comprennent :

- ❖ Les médicaments semi-éthiques qui peuvent être remboursés s'ils ont été prescrits par un médecin. Ces produits non listés et remboursables suivent la même réglementation que les médicaments à PMO concernant les prix et les marges et mode de délivrance des médicaments /
- ❖ Les médicaments non listés et non remboursables, qui sont régis par le principe de liberté des prix et des marges de distribution. Ils peuvent être en accès direct ou non en officine.

Dans la majorité des pays en Europe et aux États-Unis, il y a des modalités réglementant le dépôt des dossiers de demande d'inscription sur la liste des médicaments de prescription facultative.

- ❖ Cette liste est mise à jour régulièrement, suite à l'évolution des demandes faites par les industriels.
- ❖ Dans certains pays, certains médicaments de cette liste peuvent être d'accès direct (libre) (après publication de la décision de leur mise en accès direct (libre) que ce soit dans les officines exclusivement (cas de la France) ou même ailleurs dans un autre lieu de commerce (USA).

à Critères d'éligibilité au statut de médicament conseil : (ANSM / France)

- ❖ Un choix de substances actives adapté
- ❖ Des indications relevant d'une prise en charge par le patient
- ❖ Un conditionnement adapté à la posologie et à la durée prévue du traitement
- ❖ Une information au patient lui permettant



- ❖ de juger de l'opportunité du traitement et de comprendre son mode d'utilisation

è Critères d'exclusion du statut de médicament conseil (ANSM / France)

- ❖ Médicaments avec des contre-indications majeures particulières ou avec des interactions médicamenteuses majeures
- ❖ Médicaments pour la population pédiatrique dont le niveau de sécurité ne serait pas suffisant pour une utilisation en automédication

è Dans tous les cas, le médicament conseil est considéré comme un médicament à part entière :

- ❖ Soumis à l'AMM (substance active, indication et conditionnement adapté)
- ❖ Monopole pharmaceutique
- ❖ 3 catégories : OTC « allopathie », homéopathie et plantes
- ❖ Non remboursable (dans la plupart des pays)
- ❖ Publicité grand public autorisée (Europe)
- ❖ Prix régulé (Tunisie) ou Libre (Europe)

1.3/Définitions légales du médicament conseil :

► USA/ FDA (Food and Drug Administration)
Médicaments OTC : sont des médicaments qui sont sûrs et efficaces pour une utilisation par le grand public sans besoin de prescription par un médecin

► Europe /Directive Européenne : DE 2004/27/ CE
Cette directive définit les médicaments soumis à prescription médicale (PM) !

D'après cette définition les médicaments soumis à PM, sont susceptibles de présenter un danger (directement ou indirectement) ou contiennent des substances ou des préparations dont il est indispensable d'approfondir l'activité ou les effets indésirables ou qui sont, sauf exception, prescrits par un médecin.

Cette directive définit dans son article (72) les médicaments non soumis à prescription médicale comme « ceux, qui ne répondent pas aux critères énumérés ».

► France :

Le Code Français de la Santé Publique lie le

médicament conseil à l'automédication en fixant les caractéristiques du médicament adapté à l'automédication comme suit :

- ❖ Contenir une substance active adaptée à l'automédication avec rapport bénéfice/risque satisfaisant
- ❖ Être utilisé dans le cadre d'un Autodiagnostic - Auto traitement - Auto surveillance (sans suivi médical)

► Tunisie : projet de proposition de définition légale du médicament conseil (actuellement en cours de finalisation):

Les Médicaments Conseil sont des médicaments possédant une AMM, qui sont de prescription médicale facultative ou conseillés par un pharmacien. Ces médicaments présentent :

- ❖ Un principe actif, sélectionné au préalable par les autorités de tutelle, maîtrisé, d'utilisation facile pour les patients et dont la sécurité et la tolérance ont été prouvées.
- ❖ Une posologie, une durée prévue de traitement et une information produit qui sont adaptées
- ❖ Le conditionnement correspond à la posologie et à la durée prévue de traitement

Dans tous les cas ces médicaments ne peuvent être dispensés que par le pharmacien d'officine.

Cette proposition de définition a été établie récemment (Février 2016) par un comité Ad-Hoc groupant des représentants du CNOPT, du SPOT, du SEPHIRE et de la CNIP. Elle n'est pas encore adoptée officiellement du point de vue légal.

2/-L'Automédication :

2.1/ Définition de l'Automédication :

Au sens restreint, l'automédication peut être définie comme le simple fait de se soigner soi-même ce qui sous-entend la présence d'un mal.

Dans un sens plus large, l'automédication se rapporte plutôt à une pratique qui vise à prendre soin de sa personne. Elle n'est donc pas seulement la réponse d'un individu à un état de santé problématique mais elle comprend aussi toute action à but préventif et bénéfique pour la santé.

Automédication (selon l'OMS*) :

«Elle consiste pour les individus à soigner leurs maladies grâce à des médicaments autorisés, accessibles sans ordonnance, sûrs et efficaces dans les conditions d'utilisation indiquées ».

*OMS, Guideline for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication , 2000
L'Automédication s'arrête donc au moment où la personne décide de consulter un médecin, où elle ne se sent plus capable de se soigner seule, cependant cette limite est très subjective.

L'automédication est un domaine très vaste et concerne de nombreux acteurs du système de santé , principalement les médecins , les patients et les pharmaciens . Elle est aussi au cœur de nombreuses préoccupations économiques.

2.2/- L'automédication effective

Exemple de la France : Médicaments de PMF et médicaments d'automédication effective.

Auto- diagnostic
(Sans Consultation Médicale)

Auto-prescription
(éventuel conseil du pharmacien)

Achat ou recours à l'armoire à pharmacie

► Classification : PMO , PMF , produits d'automédication effective :

PMO		PMF			
Médicaments remboursables	Médicaments non Remboursables	Médicaments remboursables		Médicaments non remboursables	
		Achetés avec ordonnance	Achetés sans ordonnance	Non prescrits	prescrits

Automédication effective

► Comparaison : PMF / produits d'automédication effective :

Caractéristiques	Médicaments d'Automédication effective	Médicaments de PMF
Remboursement	Non	Oui & Non
Publicité GP	Oui	
Indication + Conditionnement + Information	Adaptés	+/- Adaptés
Substance adaptée	Oui	Non

2.3/- Les bénéfices et les risques de l'automédication :

Les bénéfices	Les risques
► Grand choix de traitement ► Accès rapide au traitement ► Autonomie dans la prévention ou les soulagements de symptômes mineurs	- Autodiagnostic erroné → Mauvais choix de la thérapie - Posologie inadaptée ou excessive (utilisation trop prolongée, Interactions alimentaires et/ou

2.4/- Les champs thérapeutiques concernés par l'automédication :

- ❖ Troubles : gastro-intestinaux, cutanés, buccodentaires, oculaires, ORL
- ❖ Douleur
- ❖ Asthénie
- ❖ Addiction (Tabac)
- ❖ ...

2. 5/- Le marché de l'automédication (en France et en Europe)

- Marché du self care / France 2015 :

Catégorie	Evolution en 2015
Dispositifs Médicaux	+ 7%
Compléments Alimentaires	+9%
Médicaments d'Automédication	+5,2%
Self care = Marché Global	+ 6,4%

❖ Marché Automédication / France source (AFIPA)

Libellé	En Unité	En valeur
Par du marché de l'Automédication	15,9% < Europe (23%)	7,6%

❖ Marché Automédication / comparaison France / Europe

Libellé	France	Europe
Dépenses moyennes annuelles par personne	35,5 euros	36 euros
Prix moyen des spécialités d'Automédication	4,5 euros/boîte	5,20 euros /boîte

On constate un Retard de l'activité (Automédication) en France par rapport à l'Europe

3.Circuit de Distribution et Remboursement des médicaments de l'Automédication (PMF)

3.1/- Les réseaux de distribution :

- ❖ Dans la plupart des pays, le réseau de distribution est limité au circuit officinal. Toutefois, aux Pays-Bas et en Suisse, les « drogueries » (drugstores) sont également habilitées à vendre des PMF.
- ❖ Aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, les PMF peuvent aussi être commercialisés dans



- ❖ un commerce quelconque. La situation est identique en Allemagne et en Italie, sous réserve de la présence d'un pharmacien

❖ L'accès direct :

- Autorisé aux Etats-Unis et au Royaume-Uni
- Interdit en Allemagne et en Belgique
- Restreint à une catégorie limitée de médicaments (Suisse, France)
- Légal mais peu développé (Italie) voire inexistant (Grèce, Espagne)

3.2/- Le Remboursement :

- ❖ Aux Etats-Unis, en Allemagne et aux Pays-Bas, le remboursement des PMF constitue une dérogation à la règle.

è cela ne semble pas constituer un frein au développement de l'automédication !

- ❖ Dans les autres pays européens, certains PMF sont remboursables

4. Problématique actuelle du médicament conseil pour la Tunisie (vers un encadrement Réglementaire de l'activité Automédication)

4.1/- Insuffisances de l'encadrement de la situation actuelle de l'automédication :

La situation actuelle en Tunisie de l'automédication peut être caractérisée par les insuffisances d'encadrement suivantes :

- ❖ Absence de statut légal particulier du médicament conseil
- ❖ Automédication pratiquée mais non encadrée sur tous les plans réglementaire, remboursement, marges, prix : ceci est à l'origine dérapages multiples en matière de délivrance dans les officines.

4.2/- Le Système Tunisien de Remboursement des Frais des Médicaments par la CNAM - Source (CNAM / Janvier 2016)

<i>Groupe</i>	<i>Taux de remboursement Prix de référence = prix public du générique le moins cher</i>	<i>Nombre Noms de marque</i>	<i>Nombre de DCI</i>
<i>Vital (V)</i>	<i>100%</i>	<i>1942</i>	<i>409</i>
<i>Essentiel (E)</i>	<i>85%</i>	<i>291</i>	<i>121</i>
<i>Intermédiaire (I)</i>	<i>40%</i>	<i>96</i>	<i>28</i>
<i>Confort (C)</i>	<i>0%</i>	<i>-</i>	<i>-</i>

4.3/- Les perspectives d'encadrement du médicament conseil en Tunisie :

Les perspectives doivent concerner notamment :

- ❖ Adoption d'une appellation et définition légale du médicament de l'automédication ?
- ❖ Mise en place des Procédures d'évaluation des demandes des industriels pour inscrire leurs médicaments dans la liste des médicaments conseil (PMF) en définissant clairement les critères d'éligibilité et d'exclusion par rapport à cette liste.
- ❖ Etablissement de listes officielles des indications et des produits conseil et sa mise à jour de façon régulière (répertoire ?)
- ❖ Fixation des prix de cession par le fabricant, du prix grossiste – répartiteur, Prix public ? (Conditions commerciales : marges et remises autorisées)
- ❖ Contrôle de l'Information médicale et de la publicité grand public ?

Table ronde

Médicament conseil

Recommandations



Liste des intervenants:

Présidents de séance: Kamel Iddir, Mme Martine Deletraz.

Rapporteur : Senda Bahri Hicheri

Mokhtar Belaiba (ACDIMA), Chokri Jeribi (SEPHIR), Kamel Trab (CNOP), Ali Bsila (Syndicat des pharmaciens d'officine), Mohamed Sfaxi (grossiste répartiteur)

Actuellement en Tunisie, le médicament conseil n'a pas de statut défini. En revanche, il est défini par la FDA, l'OMS et une directive européenne.

Au cours de cette table ronde, des intervenants des différentes spécialités pharmaceutiques: l'industriel, le grossiste répartiteur, ainsi que les structures comme le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens et le Syndicat des Pharmaciens d'Officine ont présenté leur point de vue concernant le médicament conseil.

Les recommandations émanant de cette table ronde sont les suivantes:

1- Définition

La nécessité de définir le statut du médicament conseil. L'appellation «*over the counter*» OTC est désuète. Il s'agit d'un médicament. Il est par conséquent soumis à l'AMM. Des dossiers allégés peuvent être envisagés pour les médicaments qui existent depuis très longtemps. Il faut toujours noter la justification qualité-sécurité-intérêt.

2- Monopole pharmaceutique

Le médicament conseil ne doit pas être en libre accès. Il doit rester sous le monopole pharmaceutique et suivre le circuit de distribution exclusivement pharmaceutique. Des leçons doivent être tirées de l'expérience française qui a mené à une concurrence effrénée causant la faillite de certaines pharmacies d'une part et des risques de pharmacodépendance liée à l'automédication d'autre part. L'automédication doit être encadrée.

3- Prix

Le prix du médicament conseil doit être fixe, il faut garder le système d'homologation du prix afin d'éviter une concurrence déloyale.

4- Liste

Etablir une liste définissant les classes thérapeutiques, les catégories de produits, la formulation, le dosage et le conditionnement du médicament conseil. L'étiquetage est également un élément très important.

Il est nécessaire de créer des groupes de travail pharmacologues-médecins-pharmaciens afin d'établir une liste d'indications et de médicaments. Il existe actuellement 10 catégories en France.

5- Remise

Des pratiques commerciales illégales sont en train d'être pratiquées. Il faut respecter la réglementation.

6- Promotion

Les avis divergent concernant la promotion. L'industriel souhaite que la promotion se fasse à travers la publicité auprès du grand public, qui existe déjà à l'étranger, mais elle ne concernera pas les produits remboursables. En revanche, l'officiel préfère qu'elle reste entre les mains des professionnels de santé.

7- Remboursement

Une politique de remboursement devra être définie. Définir les médicaments qui seront remboursables et ceux qui ne le seront pas.

En conclusion, les avantages de la définition du statut du médicament conseil est de valoriser le rôle scientifique du pharmacien et son conseil. Il faudra également offrir une rémunération au conseil du pharmacien. Ceci est conditionné par la formation de l'équipe officinale à cet acte de conseil.

Une commission est actuellement en train de travailler sur la création du statut du médicament conseil. Son objectif est la parution d'un texte juridique définissant ce statut.



Résumé du poster qui a obtenu le prix Ibn el Jazzar

TITRE: AUDIT DE L'ACTIVITÉ DE STÉRILISATION AU NIVEAU D'UN ÉTABLISSEMENT DE SOINS

Auteurs : Z.I Harzallah, M. Gargouri, H. Lariani, S. DRIDI, S. Khamessi, A. Ksontini

établissements: Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés de Ben Arous

Introduction : La circulaire n°60 de 14 Août 2013, impose un passage de l'activité de stérilisation vers une organisation centralisée dans un délai ne dépassant pas les 5 ans, ainsi que la mise en place des grandes lignes d'un système d'assurance qualité.

Objectifs de l'étude : Dans un souci de savoir où se positionne notre centre quant au processus de stérilisation, nous avons réalisé un audit pour mettre en évidence nos points forts mais également nos défaillances et ainsi dresser une stratégie d'amélioration pour répondre aux exigences de la circulaire n°60.

Matériel et méthodes : Une grille d'audit a été utilisée. Cette grille renfermait les items suivants : Infrastructure ; Personnel, responsabilités, compétences, formation ; Procédures pré-désinfection et de nettoyage zone du sale ; Procédures contrôle et conditionnement zone du propre ; Procédure de stérilisation ; Procédure de Libération ; Procédure de Transport et Stockage ; Procédure de Maintenance et de Validation; Système Documentaire et traçabilité. Le recueil des données a été réalisé par observation directe et par entretien.

Résultats et discussion : 5 unités de stérilisation décentralisées rattachés aux différents services existants ont été mises en évidence. L'ensemble des locaux ne répond pas aux exigences en matière de superficie, de conception et de respect de marche en avant. En matière de personnel, l'absence d'un responsable stérilisation est commune à l'ensemble des unités auditées. Le personnel y travaillant manque de formation pour la plupart. Ce personnel n'est pas exclusif à l'activité dans 3 unités sur 5 auditées. Concernant le processus de stérilisation proprement dit, des pratiques hétérogènes ont été signalées, certaines étapes sont mal faites voire quasi absentes (pré-désinfection, contrôles avant conditionnement, validation du cycle etc...). Pour la maintenance des équipements qui est une exigence de la circulaire n°60, nous avons constaté que seule la maintenance curative est réalisée. Enfin, nous avons noté l'absence générale de procédures et de traçabilité.

Conclusion : Un comité de remise à niveau de stérilisation au niveau du centre a été mis en place et des actions prioritaires ont été définies pour remédier à l'ensemble de ces écarts.



Évaluation des pertes en vaccins et leur impact sur l'efficience du programme national de vaccination dans cinq centres de santé de base du groupement de santé de base de Tunis Sud.

Khaoula El Arayedh, Rafika Hermassi

Service pharmacie du Groupement de santé de base de Tunis Sud.

Mots clé : vaccins, taux de perte, efficience, centre de santé de base, coût, Programme national de vaccination.

Résumé: Le programme national de vaccination (PNV) est l'une des interventions, les plus efficaces, de

la santé publique pour réduire la mortalité et la morbidité infantile. C'est une activité de prévention primaire offerte gratuitement à ses bénéficiaires. La vaccination a un coût considérable généralement dominé par le prix des vaccins. C'est dans l'optique de cerner les coûts que nous nous sommes intéressés aux pertes en vaccins. Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective sur douze mois étalées du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2014, dans cinq centres de santé de base (CSB) de Tunis Sud. Au total 3265 doses de vaccins ont été perdues au niveau des cinq CSB. Les doses perdues de BCG et de RR ont représenté 70 % des pertes. La perte financière globale s'est élevée à 3802 Dinars Tunisiens. Rapporté au niveau national ce coût peut constituer un budget important qui permettrait à la DSSB d'améliorer l'efficience du PNV en incluant de nouveaux vaccins ou de mobiliser ces ressources financières pour la prise en charge d'autres programmes de santé.

Mots clés: vaccins, taux de perte, efficience, centre de santé de base, coût, Programme national de vaccination.

Summary: The national immunization program (NIP) is one of the most effective health interventions to reduce child's mortality and morbidity. It's a primary prevention activity, free offered to its beneficiaries; vaccination has a considerable cost, generally dominated by the price of vaccines. In order to reduce the costs, we were interested to vaccines losses. We performed a retrospective, descriptive, study spread over twelve months from the 1st January 2014 to 31 December 2014 in five

basic health center in south Tunis. In total 3265 doses of vaccine were lost. Financial loss amounted to 3802 Tunisian Dinars. Reported at national level, this cost could be major budgets which will allow Health's Ministry to improve the efficiency of the NIP by including new vaccines or to mobilize these financials resources to support other health programs.

Key words: vaccines, loss rates, efficiency, basic health center, cost, national immunization program.

1. Introduction :

Le programme national de vaccination (PNV) est l'une des interventions, les plus efficaces, de la santé publique pour réduire la mortalité et la morbidité infantile. Si sa mise en œuvre depuis 1979 a permis d'éradiquer de nombreuses maladies, (1,2) des efforts importants restent à entreprendre pour améliorer encore son efficacité. (3) Mais au-delà du seul souci de l'efficacité, c'est la question de l'efficience du PNV qui se trouve actuellement posée. Une amélioration de l'efficience de ce programme implique une meilleure efficacité productive tout en minimisant les coûts. Le volet le plus coûteux de la vaccination c'est les vaccins (4). C'est dans l'optique de cerner les coûts que nous nous sommes intéressés aux pertes en vaccins qui entraînent une baisse de l'efficience, en augmentant considérablement les coûts et en diminuant l'efficacité(5). Nous nous sommes donc proposés d'évaluer les pertes en vaccins, de façon à alimenter les réflexions sur les possibilités de réduction de telles sources d'inefficience et dans le but d'améliorer la gestion des vaccins dans les structures de premières lignes.



2. Revue documentaire :

2.1 Vaccins :

2.1.1 Définition :

La pharmacopée européenne (2001) définit un vaccin comme « une préparation contenant des substances antigéniques ayant la propriété de créer une immunité active spécifique contre l'agent infectant, ou la toxine ou l'antigène élaboré par celui-ci » (6,7). Trois types de vaccins sont utilisés : les vaccins vivants atténués, les vaccins tués inactivés et les fractions antigéniques. (8,9)

2.1.2 Programme national de vaccination :

En Tunisie, le PNV a démarré en 1979 avec pour principal objectif la réduction de la morbidité et de la mortalité dues à six maladies cibles qui sont la tuberculose, la poliomyélite, la diphtérie, la coqueluche, le tétanos et la rougeole. Depuis, ce programme s'est progressivement développé et a inclus des nouveaux vaccins luttant contre le tétanos néonatal (en 1986), l'hépatite B (en 1995) et les maladies dues à *Haemophilus influenzae b* (à partir de 2002) et ce afin de s'adapter continuellement à l'évolution de la situation épidémiologique. Dans les centres de santé de base (CSB), Les cibles du PNV sont les nourrissons, les femmes enceintes et celles en âge de procréer. (10,11)

2.2 Concept de perte de vaccins :

2.2.1 Définition :

Est considérée comme perte de vaccin, toute dose de vaccin définitivement sortie des stocks mais non administrée au bénéficiaire (4).

2.2.2 Classement des pertes :

Selon leur nature, les doses perdues sont classées en deux groupes :

2.2.2.1. Les pertes par doses gaspillées:

Les doses perdues dans les flacons non entamés suite :

- au virage de la pastille de contrôle (PCV),
- à la congélation de certains vaccins liquides : le DTC (vaccin contre diphtérie, tétanos, coqueluche), dT (vaccin antidiphtérique et anti tétanique administrée aux enfants scolarisés, aux enfants ayant des ATCD

de convulsions et aux femmes en âges de procréer. Il est dix fois moins dosé en antigène diphtérique que le DT) ou Hep B (vaccin anti hépatite B).

- dysfonctionnement de la chaîne de froid.

- à la péremption de vaccins, les casses (au cours de la manipulation ou du transport) et les vols. (4)

2.2.2.2 Les pertes par doses sacrifiées : elles sont directement imputées à la politique en vigueur en matière de vaccination :

- Entamer un flacon même pour vacciner un seul enfant.

- Jeter le reste des doses avec les flacons entamés à la fin de séance de vaccination.

- La présentation multi dose des flacons. (4)

Bien qu'il n'existe pas de taux de perte standard applicable partout, l'OMS recommande des taux de pertes indicatifs dans l'estimation des besoins des vaccins :

- de 50% pour le BCG (vaccin contre la tuberculose).

- de 25 % pour le reste des vaccins, à savoir RR (vaccin anti rougeole et anti rubéole), Rubéole (vaccin anti rubéoleux), VPO (vaccin oral contre la poliomyélite), VPI (vaccin injectable contre la poliomyélite), Penta (vaccin incluant le vaccin Hép B, DTC et Hib (vaccin contre *Haemophilus type B*)), dT, DTVAX (chez tout enfant ayant des convulsions avec le DTC on supprime la composante coqueluche de ce vaccin et on utilise donc le DTVAX) (4).

2.3 La politique des flacons entamés :

Élaborée par l'OMS, elle régleme le rejet ou l'utilisation des flacons entamés de vaccins lors des séances successives de vaccination. Elle stipule:

Pour les vaccins lyophilisés : les flacons ouverts doivent être impérativement jetés en fin de séance de vaccination ou après six heures.

Pour les vaccins liquides : les flacons ouverts peuvent être utilisés lors des séances successives de vaccination jusqu'à 4 semaines au plus, (sous réserve de certaines conditions).

3. Objectifs de l'étude :

-Évaluer les pertes en vaccins du PNV (destinés au nourrisson et à la femme en âge de procréation) dans

cinq centres de santé de base du groupement de santé de base de Tunis Sud au cours de l'année 2014.

-Identifier et analyser les causes des pertes en vaccins.

- Estimer le coût des pertes en vaccins et son impact sur l'efficacité du PNV.

- Proposer des recommandations pour minimiser les pertes vaccinales dans les structures de première ligne.

4. Matériel et méthodes :

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective allant du 1er janvier au 31 décembre 2014. Les cinq CSB ayant le plus grand nombre de sujets vaccinés en 2014 ont été retenus à savoir : CSB El Agba, CSB Kabaria, CSB Sidi H'ssine, CSB Djebel Djloud et le centre intermédiaire Ali Trad. Nous avons inclus tous les vaccins du PNV destinés au nourrisson et à la femme en âge de procréer : BCG, VPO VPI, DTC, RR, Penta, HBV, dT, DTVAX et Rubéole. L'étude est fondée sur l'exploitation des fiches mobiles, les bons de commandes des vaccins (du service de pharmacie), les rapports d'activité mensuelle et annuelle du programme de vaccination (du CSB concerné). Une fiche de collecte des données a été ouverte pour chaque CSB et remplie par les auteurs. Les variables suivantes ont été étudiées : Doses d'antigènes utilisées : toute dose de vaccin définitivement sortie du stock et administrée ou non à un bénéficiaire (8).

Doses utilisées = (doses d'antigènes au 31 décembre 2013 + doses d'antigènes reçues au cours de l'année 2014) - (doses d'antigènes restant au 31 décembre 2014).

- Doses d'antigènes administrées : le nombre des doses des vaccins administrées aux bénéficiaires cibles. (8).
- Taux de perte : cet indicateur rapporte les doses perdues aux doses utilisées selon la

formule : Taux de perte = $\frac{\text{Doses utilisées} - \text{doses administrées}}{\text{Doses utilisées}} \times 100$

Doses utilisées

La saisie et l'analyse des données ont été effectuées avec logiciel Excel 2007.

5. Résultats :

5.1 Les pertes détaillées par centre et par antigène :

Lorsque le nombre de doses administrées d'un antigène a dépassé le nombre de doses utilisées, les données ont été considérées comme non interprétables (NI) et n'ont pas été prises en considération. Une disparité des résultats, d'un centre à un autre, a été notée comme le démontre le tableau I. Le centre intermédiaire Ali Trad est le seul centre qui n'a présenté aucune perte de dose d'hépatite B et de rubéole. En revanche les taux de pertes de rubéole dans le CSB de Kabaria et El Agba ont dramatiquement atteint les 100 %.

Tableau I : les taux des pertes par antigène et par CSB.

vaccins	Doses utilisées	Doses Administrées	Taux des pertes
BCG (Flacon 40 d)	1760	318	82%
Polio oral (Flacon 10 et 20 d)	6020	5865	3%
DTC (Flacon 10 d)	1955	1709	13%
RR (Flacon 10d)	4690	3818	19%
Hép B (Flacon unidose)	207	194	6 %
Penta (Flacon unidose)	3388	3312	2 %
Rubéole (Flacon unidose)	7	3	57%
dT (Flacon 10 d)	650	339	48%
DT VAX (FI 10 d)	170	23	87%
Polio inj (Flacon unidose)	100	100	0%

Tableau II : les quantités des vaccins répertoriées et les taux des pertes par antigène au niveau des CSB étudiés en 2014.

CSB	Ali Trad	El Agba	Sidi H'ssine	Djebel Djloud	kabaria
Antigènes					
BCG (FI 40 doses)	*	*	81%	81%	83%
Polio oral (FI 10 et 20 doses)	6%	0.8%	0.9%	9%	NI
DTC (FI 10 doses)	NI	8%	16%	17%	7%
RR (FI 10 doses)	23%	10%	17%	28%	22%
Hép B (FI unidose)	0%	42%	4%	NI	NI
Penta (FI unidose)	NI	NI	3%	NI	1%
Rubéole (FI unidose)	0%	100%	33%	*	100%
dT (FI 10 doses)	NI	40%	73%	23%	NI
DTVAX (FI 10 doses)	*	84%	87%	90%	0%
Polio inj (FI unidose)	0%	NI	NI	0%	NI

NI : Données non interprétables.

* : vaccination par l'antigène non réalisée dans le CSB au cours de l'année 2014.



5.2 : Quantité de vaccin répertoriés et taux de perte calculé pour chaque antigène :

Au total les quantités de vaccins répertoriés au cours de l'année 2014 et les taux des pertes calculés pour chaque antigène sont démontrées par le tableau II.

Les taux de perte les plus importants ont été retrouvés pour le BCG et le DTVAX respectivement de 81% et de 86%. En revanche aucune perte n'a été signalée pour le vaccin anti poliomyélitique injectable. Au total 3265 doses de vaccins ont été perdues au niveau des cinq CSB. Les doses de BCG et de RR ont représenté 70 % des pertes.

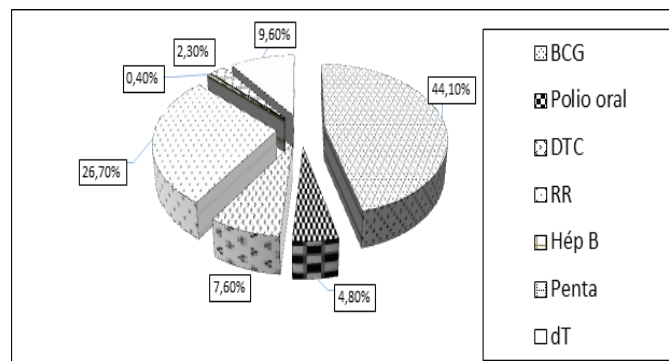


Figure 1 : répartition des doses perdues par antigènes.

5.3 comparaison des taux des pertes retrouvés par l'étude à ceux admis par l'OMS :

La figure 1 montre un grand écart entre les taux de pertes retrouvés dans notre étude et ceux admis par l'OMS et ce particulièrement pour le BCG, le vaccin anti rubéole, le dT et le DTVAX. Le non-respect des taux de perte de l'OMS lors de la gestion et de l'utilisation des vaccins est la principale source des ruptures des stocks des vaccins aux CSB. Pour le reste des antigènes un respect des normes de l'OMS est confirmé.

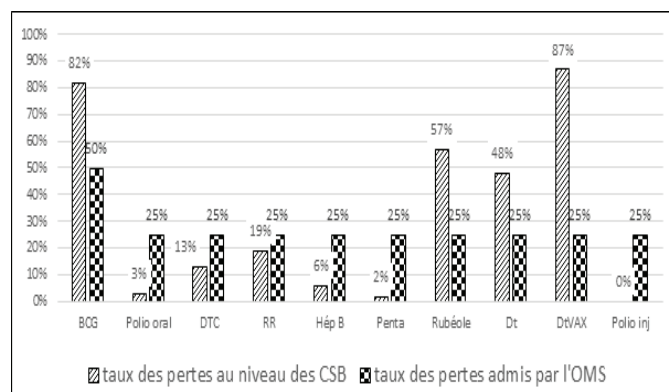


Figure 2 : Comparaison des taux de pertes retrouvés par l'étude à ceux admis par l'OMS.

5.4 Estimation des coûts des pertes des vaccins :

A partir des résultats recueillis, nous avons fait une estimation approximative du coût des doses de vaccins perdues dans les cinq CSB et nous avons retrouvé une perte financière globale de 3802 Dinars Tunisien.

6. Discussion :

Les résultats obtenus par notre étude, malgré ses limites, ont révélé deux tendances :

- Pour les vaccins lyophilisés tels que le BCG et la rubéole, les taux de pertes sont systématiquement voire dramatiquement au-dessus des normes de l'OMS.

- Pour les vaccins liquides tels que VHB, Penta, DTC et Polio oral, les pertes sont au-dessous de la norme de l'OMS.

La perte en BCG de 82% peut s'expliquer par :

- la politique des flacons entamés qui impose que lorsque le vaccin est reconstitué il ne peut pas être utilisé au-delà de 6 heures ce qui fait que les flacons sont jetés à la fin de chaque séance de vaccination.
- la présentation multi dose des flacons (40 doses).
- ce vaccin est administré à la naissance et donc généralement dans les maternités ou chez les pédiatres dans le secteur privé, par conséquent son utilisation dans les CSB se limite aux cas rattrapés à 2 mois.

La perte élevée concernant la vaccination contre la rubéole peut s'expliquer par la faible fréquentation des CSB par les femmes en post partum immédiat. D'où la nécessité de renforcer le rôle des sages-femmes dans la sensibilisation des mères.

La perte hors norme en DTVAX peut être en rapport avec :

- L'indication limitée de ce vaccin aux enfants intolérants à l'antigène de la coqueluche et qui ne sont pas nombreux.
- une mauvaise organisation, par les équipes des centres de santé concernés, des séances de vaccination pour ces antigènes qui doivent être centralisées et sur RDV.

- La politique en vigueur en matière de vaccination :

même si un seul enfant, présentant des contre-indications à la DTC, se présente à la séance de vaccination, un flacon de DTVAX doit être ouvert.

Le conditionnement en multi dose du vaccin dT et son utilisation limitée à 15 jours après son ouverture ont majoré ses taux de perte.

En revanche, la présentation unidose des vaccins liquides anti hépatite B et Penta a réduit sensiblement leurs taux de perte respectifs à 6.2% et 2.2%. La perte nulle en VPI est à considérer avec quelques réserves, nous pensons que son introduction récente en septembre 2014 pourrait avoir une influence sur la réduction du nombre de doses utilisées et par conséquent des pertes engendrées.

De nombreuses études réalisées au Sénégal, au Mali et au Cameroun signalent des taux de pertes variables d'un antigène à un autre et voisins de nos résultats (4).

Beaucoup d'autres facteurs sont à l'origine des pertes sans que nous puissions rendre compte de l'ampleur attribuable à chaque facteur faute d'enregistrement systématique des pertes dans les CSB :

- Les ruptures fréquentes des chaînes de froid dues à la coupure du courant électrique ou aux pannes accidentelles des réfrigérateurs.

- Moins fréquemment, des problèmes relatifs à la compétence technique des agents vaccinateurs et le manque d'encadrement et de supervision par les responsables de ce programme ont été signalés. Une méconnaissance de la méthode exacte d'estimation des besoins engendrant des surstocks pour certains antigènes tandis que d'autres sont en rupture.

- Rarement des pertes de doses ont été signalées lors de la reconstitution des vaccins (quantité inadéquate de diluant) et de leur administration (rejet, vomissement pour le VPO).

D'une façon générale on connaît mal la nature des pertes qui est rarement documentée. Levy estime que la part des flacons entamés représente 72 % à 96% des pertes selon le vaccin, le reste étant dû à des flacons périmés et plus rarement cassés. (3) Toutefois tous les auteurs mettent en avant la même cause à savoir la présentation multi dose des flacons utilisables dans un délai de 6 heures après ouverture (6,7).

Sur le plan financier notre étude révèle que, les

pertes en vaccins se sont élevées à 3802 Dinars Tunisiens. Le BCG et le RR sont les vaccins qui ont occasionné les pertes les plus élevées en nombre de doses (70% des doses perdues) et qui ont alourdi le bilan financier des pertes (75% du coût). Ce coût a un impact réel sur l'efficacité du programme de vaccination. Une réduction des pertes selon les taux admis par l'OMS permettrait d'augmenter la couverture vaccinale des nourrissons sans mobiliser des ressources financières additionnelles pour l'achat des doses supplémentaires.

Au total, si le montant financier des pertes était extrapolé à toutes les structures sanitaires publiques, il pourrait constituer un budget important qui permettrait à la DSSB d'améliorer l'efficacité du PNV en incluant de nouveaux vaccins ou de mobiliser ces ressources financières pour la prise en charge d'autres programmes de santé.

Afin de minimiser ces pertes des recommandations à tous les intervenants dans la vaccination peuvent être proposées :

- La Sensibilisation des industriels à la présentation unidose représente une mesure clé de la réduction des pertes en vaccins. Malheureusement cette solution augmente le prix de revient des vaccins de la fabrication à l'emballage et demeure irréalisable au niveau national parce que la majorité des vaccins sont importés et obéissent aux lois du moins disant.

- La mise en place des groupes électrogènes aux CSB pour pallier à toute rupture imprévue du courant électrique .

- La formation des agents de vaccination au respect et à l'entretien des réserves de froid dans les réfrigérateurs, ainsi qu'à la conduite à tenir immédiate en cas de coupure de courant tel que la responsabilisation de l'agent le plus proche du centre et le respect de la chaîne de froid peuvent alléger les pertes dues à cet incident.

- le renforcement des programmes de formation et de recyclage des agents vaccinateurs en matière de gestion de stocks afin de les sensibiliser aux recommandations de l'OMS relatives aux taux de pertes tolérés afin de rationaliser les commandes.

- Une meilleure organisation des séances de vaccination (fréquence et périodicité et localisation) en fonction des taux d'utilisation des antigènes.

- La sensibilisation de tous les acteurs à une gestion



rationnelle des vaccins en évitant les casses et en respectant la règle FEFO (First Expired First Out) et non FIFO (First In First Out) ni FMFO (First Manufactured First Out) dans le stockage.

- La mise en place d'un plan de réduction de perte avec mention systématique du nombre de doses perdues par antigène et par cause et son évaluation périodique.

7. Conclusion :

Notre étude nous a permis de mettre l'accent sur les pertes des vaccins qui influent directement sur l'utilisation rationnelle de ces médicaments

spécifiques. Toutefois le déterminant essentiel de la réussite du PNV demeure le niveau de compétences des agents vaccinateurs. Bien que la majorité d'entre eux n'épargne aucun effort pour la bonne gestion des vaccins, une action de sensibilisation de ces acteurs à la réduction des taux de pertes afin de les rapprocher aux normes de l'OMS a été réalisée. Désormais la surveillance du PNV doit inclure le monitoring des taux des pertes. Un grand intérêt doit être porté à la traçabilité avec la tenue à jour des supports de gestion des vaccins détaillant le nombre de doses perdues par antigène et par cause, dans un souci d'appréciation et de meilleure orientation des plans de réduction des pertes en vaccins.

Bibliographie

- (1) *Innovation, efficacité, sécurité.... Qu'attend-on des vaccins en 2013 ? Journal de Pédiatrie et de Puériculture. 2013. Décembre ; 26 :340-345.*
- (2) *Ben Farhat Essia, Ben Ghorbal Mohamed, Yahyaoui Mahrez, Guezmir Kais, Meriem ben khelil et al. Bulletin du programme national de vaccination. DSSB ; Avril 2015. Consultable à l'URL:*
- (3) *Levy P, M Abdou Garda, Agossa A, Barry A, Guezo MevoB, Khouna Mlom et al. Taux de perte en vaccins et efficience du programme élargi de vaccination. Ou en est-on dans les districts sanitaires africains? Bull Soc Pathol Exot. 2009 ; 102 ,1 : 69-71.*
- (4) *Ebong Cliford Ebontan .Evaluation coût /efficacité et pertes en vaccins des stratégies fixe et avancée du PEV de routine dans le district de santé de NGONG (Cameroun) en 2009.*
- (5) *S terme. Taux de perte en vaccins dans le cercle de Kadiolo en 2003 au Mali. Bull Soc Pathol Exot, 2005, 98, 5,413-425.*
- (6) *Pharmacopée européenne 2001.*
- (7) *Émilie Degris, Alice Lapeyrade, Blandine Juillard-Condât, Marie-Claude Durand. Un point sur les vaccins .Actualités Pharmaceutiques Hospitalières. 2007 Mars ; 3: 10-20.*
- (8) *Faure S. Vaccins (1/2) Actualités Pharmaceutiques. 2013Juin ; 527,57-60.*
- (9) *Ajjan Nizar. Les différents types de vaccins et leur histoire. In : La vaccination. Paris : Elsevier Masson SAS ; 2009.*
- (10) *Programme national de vaccination. Consultable à l'URL <http://www.unicef.org.tn/medias/pnv.pdf>*
- (11) *Faure S. Vaccins (2 /2) Actualités Pharmaceutiques. 2013 Septembre ; 528, 57-60*

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

Étude des coûts médicaux directs de la prise en charge des patients atteints de LAM au CHU Hédi Chaker Sfax

M.Turki 1,2, S.Turki 2, M. Khrouf1, H. Marsit 1, S.Hdiji 3

1 Laboratoire de pharmacologie, Faculté de pharmacie de Monastir, Université de Monastir

2 Service de pharmacie, CHU Hédi Chaker Sfax

3 Service d'Hématologie, CHU Hédi Chaker Sfax

INTRODUCTION

Les ressources économiques attribuables aux dépenses de santé ne sont pas illimitées. Une rationalisation de ces dépenses implique un choix parmi les stratégies thérapeutiques en fonction de leurs rapports coût/efficacité. C'est pourquoi la pharmacoeconomie est devenu un outil d'aide à la décision.

Dans ce contexte économique difficile, l'hôpital est lui aussi à la recherche de moyens d'optimisation et d'amélioration de la gestion budgétaire.

Les établissements de santé restent au centre d'un grand nombre de demandes tant la part des patients que de l'Etat auxquelles ils se doivent de répondre.

La connaissance et la description du coût de prise en charge de nombreuses maladies restent à développer.

Dans le domaine de l'onco-hématologie, la connaissance du coût des maladies et la confrontation des approches macro et microéconomiques demeurent des questions récurrentes.

L'étude des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) est représentative en raison des ressources importantes engagées pour leur prise en charge.

1- MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective qui a été réalisée au sein du service d'hématologie du CHU Hédi Chaker de Sfax sur une période allant du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2013. nous avons inclus dans cette étude tout patient âgé de 20 à 55 ans au diagnostic ayant une LAM diagnostiqués entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2013 et traités selon le protocole prospectif de traitement des LAM de l'adulte jeune. Ont été exclus les patients âgés de moins de 20 ans ou de plus de 55 ans au moment du diagnostic, les patients atteints d'une LAM de type III, de LAM secondaire ou de LAM multi lignée.

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers médicaux des patients et des fiches de suivi des médicaments de chimiothérapie des patients adhérent à la CNAM comprenant les médicaments retournés de la CNAM au service de pharmacie interne. Nous avons colligé tous les paramètres cliniques et thérapeutiques, la durée d'hospitalisation, les médicaments Produits Sanguins Labiles, les examens de laboratoire (analyses biologiques et imagerie médicale)...

La valorisation des médicaments consommés a été

réalisée selon la méthode de comptabilité analytique grâce aux prix d'achats des produits selon l'index de PCT de l'année 2013.

La valorisation des dispositifs médicaux consommés (perfuseurs, seringues, transfuseurs, ...) a été réalisée grâce aux prix d'achats des produits selon la nomenclature des appels d'offre ou de marchés négociés de l'année 2011 du CHU de Hédi Chaker.

La valorisation des PSL et des examens de laboratoire a été réalisée grâce aux tarifs conventionnels.

2 – RESULTATS

2.1– Caractéristiques des patients

Nous avons colligé 15 patients âgés entre 21 ans et 53 ans avec une moyenne d'âge de 37,5 ans et une médiane de 37 ans et atteints d'une LAM entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2013.

Notre population d'étude a présenté un sex-ratio de 0.5 (5hommes/10 femmes).



Le diagnostic le plus répandu dans notre série a été LAM4 (40% des patients).

2.3– Durée de l'hospitalisation

Le séjour des patients atteints de LAM au cours de l'induction et la consolidation varie respectivement de 30 jours à 44 jours avec une moyenne de 37 jours et de 27 jours à 41 jours avec une moyenne de 32 jours.

2.4- Coûts direct de prise en charge des LAM

2.4.1 – Coût de l'induction

Les coûts détaillés des dépenses en médicaments, PSL et examens de laboratoires au cours de l'induction permettent de mettre en évidence l'importance du coût liés à la chimiothérapie avec l'utilisation de plus en plus fréquente des facteurs de croissance hématopoïétiques (coût moyen = 10 848.78 DT). Le second poste important de coût est celui des anti-infectieux par voie injectable (coût moyen = 1749.012 DT) avec une prépondérance du coût des antifongiques. Les coûts liés aux PSL ont une importance moindre par rapport aux autres postes de dépenses (Tableau I).

Tableau I : Description des différents coûts moyens directs d'une phase d'induction de LAM de l'adulte jeune

Paramètres	Coût moyen (DT)
Chimiothérapie	848.780 10
Anti-infectieux injectables	749.012 1
Solutés et électrolytes	371.930
Autres traitements	1411.247
PSL	146.436
Examens de laboratoires	1650.600
Total	178 16

2.4.2 – Coût d'une consolidation

Les coûts des dépenses en médicaments, PSL et examens de laboratoires au cours de la consolidation sont variables selon type de la cure de chimiothérapie anticancéreuse (suivant le protocole prospectif de traitement des LAM de l'adulte jeune 20-55ans)

2.4.2.1 – Consolidation ADE

Les coûts détaillés des dépenses permettent de mettre en évidence l'importance du coût liés à la chimiothérapie

(coût moyen = 2 717.132 DT). Le second poste important de coût est celui des autres médicaments telle que l'utilisation du voriconazole per os (coût moyen = 1604.970 DT). Les coûts liés aux PSL ont une importance moindre par rapport aux autres postes de dépenses (Tableau II).

Tableau II : Description des différents coûts moyens directs d'une consolidation ADE de LAM de l'adulte jeune

Paramètres	Coût moyen (DT)
Chimiothérapie	2717.132
Anti-infectieux injectables	144.756
Solutés et électrolytes	141.414
Autres traitements	1604.970
PSL	73.392
Examens de laboratoires	823.300
Total	5505

2.4.2.2 – Consolidation MACE

Les coûts détaillés des dépenses permettent de mettre en évidence l'importance du coût liés à la chimiothérapie (coût moyen = 5098.558 DT). Le second poste important de coût est celui des autres médicaments (coût moyen = 3171.181 DT). Les coûts liés aux PSL ont une importance moindre par rapport aux autres postes de dépenses (Tableau III).

Tableau III : Description des différents coûts moyens directs d'une consolidation MACE de LAM de l'adulte jeune

Paramètres	Coût moyen (DT)
Chimiothérapie	5098.558
Anti-infectieux injectables	1172.428
Solutés et électrolytes	325.258
Autres traitements	3171.181
PSL	48.833
Examens de laboratoires	1254.750
Total	11071

2.4.2.3 – Consolidation MIDAC

Les coûts détaillés des dépenses permettent de mettre en évidence l'importance du coût liés à la chimiothérapie (2847.968 DT). Le second poste important de coût est celui des autres médicaments tels que l'utilisation du voriconazole per os (2680.520 DT). (Tableau IV).

Tableau IV: Description des différents coûts moyens directs d'une consolidation MIDAC de LAM de l'adulte jeune

Paramètres	Coût moyen (DT)
Chimiothérapie	2847.968
Anti-infectieux injectables	713.775
Solutés et électrolytes	189.496
Autres traitements	2680.520
PSL	0
Examens de laboratoires	958.600
Total	7390

Seulement 3 patients ont bénéficié de la cure de consolidation MIDAC.

2.4.2.4 – Consolidation Arac HD + VP16

Les coûts détaillés des dépenses permettent de mettre en évidence l'importance du coût liés à la chimiothérapie (coût moyen = 3687.977 DT). Le second poste important de coût est celui des anti-infectieux par voie intraveineuse (coût moyen = 1807.105 DT). (Tableau V)

Tableau V : Description des différents coûts moyens directs d'une consolidation Arac HD + VP16 de LAM de l'adulte jeune

Paramètres	Coût moyen (DT)
Chimiothérapie	3687.977
Anti-infectieux injectables	1807.105
Solutés et électrolytes	211.277
Autres traitements	104.326
PSL	133.74
Examens de laboratoires	873.4
Total	6818

Le tableau suivant (Tableau VI) résume les différents coûts médicaux directs en fonction de la nature de la cure de chimiothérapie dans le traitement de LAM de l'adulte jeune.

Tableau VI: Coûts médicaux directs en fonction de la nature de la cure de chimiothérapie dans le traitement

de LAM de l'adulte jeune

Paramètres	Coût moyen (DT)
Induction	16178
Consolidation ADE	5505
Consolidation MACE	11071
Consolidation MIDAC	7390
Consolidation Ara HD + VP16	6818

2.4.3 – Coût moyen de la prise en charge thérapeutique d'une LAM

Ce coût a été calculé pour les patients âgés de 20 à 55 ans et atteints d'une LAM entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2013 et qui ont bénéficié d'au moins une cure d'induction et 2 cures de consolidation.

Les coûts médicaux directs de la prise en charge des adultes jeunes atteints de LAM varient de 27188 DT à 52069 DT avec une moyenne de 37820 DT par patient. (Tableau VII)

Tableau VII : Coûts moyens directs de la prise en charge thérapeutique de LAM de l'adulte jeune.

Paramètres	Coût moyen (DT)
Patient ayant bénéficié d'une cure d'induction et 2 cures de consolidation	29918
Patient ayant bénéficié d'une cure d'induction et 3 cures de consolidation	36490
Patient ayant bénéficié d'une cure d'induction et 4 cures de consolidation	44550
Patient ayant bénéficié de 2 cures d'induction et 2 cures de consolidation	52069
coût moyen pondéré direct de la prise en charge thérapeutique de LAM de l'adulte jeune	37820

2.5– Remboursement CNAM

Dans notre série, 6 patients ont été affiliés à la CNAM.

Pour chacun de ces 6 patients nous avons calculé le coût direct de la prise en charge thérapeutique de LAM (induction + consolidations), le coût des médicaments retournés par la CNAM, le forfait remboursé par la CNAM pour les hospitalisations des patients atteints de LAM (1500 DT pour chaque hospitalisation) ainsi que l'écart moyen entre les dépenses directes de l'hôpital et le remboursement CNAM par patient puis par hospitalisation. (Tableau VIII)



Tableau VIII: Dépenses de l'hôpital vs remboursement de la CNAM

Paramètres	Coût moyen (DT)
coût direct moyen de la prise en charge thérapeutique de LAM (patients affiliés à la CNAM)	7740 38801±
Coût moyen du remboursement CNAM (médicaments+hospitalisation)	5178 19307±
Ecart moyen entre les dépenses directes de l'hôpital et le remboursement CNAM par patient	12581 ± 19494
Ecart moyen entre les dépenses directes de l'hôpital et le remboursement CNAM par hospitalisation	5085

3 - DISCUSSION

L'âge de nos patients se situe entre 21 ans et 53 ans avec un pic de fréquence observé entre 20 et 30 ans et une moyenne d'âge de 37 ans et demi.

La littérature médicale rapporte que l'incidence des LAM augmente de façon exponentielle avec l'âge avec un pic de fréquence observé entre 40 et 50 ans pour les adultes jeunes [1,2].

Nous pensons que cette fréquence pourrait être sous-estimée et que la pathologie serait sous diagnostiquée à cette tranche d'âge

Dans notre série, les femmes ont été plus touchées que les hommes, or selon la littérature,

La LAM touche aussi bien les hommes que les femmes. [1,3].

Dans notre série les types cytologiques les plus fréquents étaient les LAM4 dans 40% des cas et les LAM5 dans 13% des cas. Les LAM1 et LAM2 sont retrouvées respectivement dans 7% des cas.

Les différentes séries publiées rapportent une proportion de M2 variant de 10 à 40 % des LAM [1]. Au Maroc, l'étude cytologique a montré une fréquence des LAM1 et LAM2 de l'ordre de 31 et 28 % respectivement [4]. La LAM7 est très rare, elle représente environ 2 % des LAM [1]. Nous n'avons recensé aucun cas de M7.

54% des patients atteints de LAM ont un caryotype normal. Ce pourcentage est légèrement supérieur à celui trouvé dans les publications scientifiques (40 à 45% des caryotypes sont de pronostic intermédiaire) [1,5].

Seulement 2 patients (13%) avaient un caryotype de pronostic favorable. Les anomalies cytogénétiques pour ces 2 patients étaient une inv (16) et une t(8 ;21).

20% des patients atteints de LAM ont un caryotype défavorable. Ce taux est inférieur à celui mentionné dans les publications scientifiques (50 % des caryotypes sont de pronostic défavorable) [5]. Les anomalies cytogénétiques étaient une trisomie 11 et une t(11 ;19).

Dans notre série, La chimiothérapie d'induction a permis d'obtenir une réponse complète chez 10 patients (66,67%), une réponse partielle chez 2 patients (13,33%), un échec chez 1 patients (6,67%) et deux décès au cours de la cure. Ces résultats se rapprochent de ceux trouvés dans la littérature. En effet, dans le service d'hématologie Clinique de l'HMIMV de Rabat, à l'issue de l'induction 55,8 % de RC et 14% d'échec sont enregistrés. Alors que 11.6% de décès sont survenus au cours l'induction [6].

Par contre, selon l'étude transversale de 384 patients atteints de LAM entre décembre 1996 et septembre 2006 faite par Aurore Perrot, la chimiothérapie d'induction a permis d'obtenir une RC dans 82% des cas, une réponse partielle dans 2.3% et un échec pour 10% des cas. 5.2% des patients sont décédés au cours de l'induction [7].

3.3 - Durée de l'hospitalisation

Le séjour des patients atteints de LAM au cours de l'induction varie de 30 jours à 44 jours avec une moyenne de 37 jours. En France le séjour moyen à l'hôpital au cours de l'induction est évalué à 36.2±10.7 jours [8].

Le séjour des patients atteints de LAM au cours de la consolidation varie de 27 jours à 41 jours avec une moyenne de 32 jours. En effet, la durée prolongée des aplasies induites par les inductions et consolidations de chimiothérapie au cours des LAM justifie les longs séjours des patients en milieu hospitalier (prise en charge anti-infectieuse et hématologique).

3.4 - Les médicaments, produits sanguins labiles (PSL) et examens de laboratoires

3.4.1 - Coût de l'induction

Dans notre étude, le coût moyen d'une cure d'induction s'élève à 16178 DT.

Le second poste important de coût est celui des anti-infectieux par voie injectable (coût moyen = 1749.012 DT).

L'aplasie induite par le traitement de chimiothérapie est une période à risque de complications infectieuses (bactériennes tout au long de l'aplasie et fongiques après dix jours de neutropénie, beaucoup moins souvent virales) [9].

En France le coût médical direct concernant l'induction a été évaluée à 41.852 € ± 6.037. Le recours à une cure de réinduction a augmenté ce coût de 38 % (± 4) [8].

Les coûts médicaux directs hospitaliers de prise en charge des LAM pour la phase d'induction, valorisés par la comptabilité analytique du CHU de Besançon, s'élèvent en moyenne à 61 248 euros ainsi répartis : hospitalisation (70 %), médicaments (15 %), produits sanguins labiles (PSL) (14 %) et chimiothérapies (1 %). En rechute, ils s'élèvent en moyenne à 91 702 euros ainsi répartis : hospitalisation (67 %), PSL (20 %), médicaments (11 %) et chimiothérapies (2 %) [12].

Dans les Pays-Bas le coût moyen de traitements de l'induction est de 46.387\$ [13].

3.4.2 – Coût d'une consolidation

Les coûts des dépenses en médicaments, PSL et examens de laboratoires au cours de la consolidation sont variables selon la nature de la cure de chimiothérapie.

Ce coût diffère selon la nature de la cure de chimiothérapie.

Les dépenses les plus importantes sont celles de l'induction avec un coût direct moyen de 16178 DT suivi de celles de la consolidation MACE avec 11071 DT puis de la consolidation MIDAC avec 7390 DT. La quatrième position est attribuée aux dépenses relatives à la consolidation Ara HD + VP16 avec 6818 DT et enfin la consolidation ADE avec 5505 DT.

Les coûts médicaux directs de la prise en charge totale des adultes jeunes atteints de LAM varient de 29918 DT à 52069 DT avec une moyenne de 37820 DT par patient.

Les coûts relatifs à l'hospitalisation ne sont pas pris en considération.

Notre résultat est difficilement comparable aux données de la littérature, qui apparaissent moins homogènes en raison de schémas expérimentaux différents et de l'hétérogénéité des types de prise en charge et/ou d'évolution.

3.5– Remboursement CNAM

La CNAM ne prend en charge que les médicaments

de chimiothérapie anticancéreuse et donne des coûts forfaitaires de 1500 DT par hospitalisation en hématologie pour les hémopathies malignes, quelque soit la durée de séjour (1 ou 45 jours) sachant que dans notre étude la durée d'hospitalisation était prolongée : plus de 30 jours pour les cures d'induction [30-44j] et plus de 27 jours pour les cures de consolidations [27-41j].

Or le traitement d'une leucémie aigüe nécessite à part les médicaments de chimiothérapie anticancéreuse plusieurs autres médicaments tels que les antibiotiques, les antifongiques, les corticoïdes, les antiémétiques, les IPP ...

Selon notre étude, le coût moyen remboursé par la CNAM par patient a été estimé à 19 307 DT avec des écarts de [14 882 , 25 238]. Or le coût moyen direct de la prise en charge thérapeutique par patient sans compter les frais d'hospitalisation a été estimé à 38 801 DT avec des écarts de [32 745, 48 233]. Ce qui implique un grand écart entre ce que l'hôpital dépense et ce que la CNAM rembourse. En effet cet écart s'élève à 19 494 DT [7 516, 32 678] par patient et par conséquent à 5 085 DT par hospitalisation.

La CNAM devrait donc réviser ses coûts forfaitaires pour la prise en charge thérapeutique des LAM.

Conclusion

L'incidence des LAM pourrait croître avec l'amélioration des conditions sanitaires et l'augmentation de l'espérance de vie. Il s'agit d'hémopathies très hétérogènes nécessitant le renforcement des moyens diagnostiques et thérapeutiques.

Dans ce contexte et dans le cadre du pilotage des dépenses, il nous a paru intéressant de mener une étude et d'affecter un coût à cette pathologie.

Cette forte consommation est liée d'une part au coût des médicaments anticancéreux utilisés et d'autre part au coût des hospitalisations liées aux épisodes infectieux et par conséquent aux thérapeutiques mises en œuvre : les anti-infectieux, notamment les antifongiques, les PSL et les examens de laboratoires.

L'étude que nous avons menée sur ces patients adultes jeunes semble montrer que la consommation de ressources hospitalières est importante.

En effet le coût direct moyen de la prise en charge des adultes jeunes atteints de LAM a été estimé à 37820 DT par patient avec un écart [29918, 52069]. Il faut noter que les dépenses médicales sont plus élevées à



la phase d'induction (coût moyen = 16178 DT) qu'à la phase de consolidation (coût varie de 5505 à 11071 DT selon la nature de la consolidation).

D'un autre côté, nous avons constaté une non équivalence entre le coût réel et le remboursement CNAM pour le traitement des LAM.

Cet écart entre les dépenses de l'hôpital et les forfaits remboursés par la CNAM a été estimé à 19 494 DT [7 516 , 32 678] par patient et à 5 085 DT par hospitalisation.

La CNAM devrait ainsi réviser ses coûts forfaitaires

pour la prise en charge thérapeutique des LAM qui avoisineraient les 6500 DT par cure. Ceci permettrait de réduire les dépassements budgétaires de l'hôpital.

Notre étude est limitée par le nombre réduit des patients. Ces résultats pourraient à l'avenir être confortés après augmentation de la cohorte.

Enfin, une étude multicentrique sur une cohorte plus importante de patients permettrait d'identifier les facteurs prédictifs de variabilité des coûts de prise en charge des LAM. Ces facteurs pourraient être utiles au clinicien afin de proposer la thérapeutique la plus adaptée à chaque patient.

Références bibliographiques

[1] Lydvine RAIDELET

Epidémiologie des leucémies aiguës de patients Dromois et Ardechois diagnostiquées au centre hospitalier de Valence de 2005 à 2010. [Thèse de doctorat en pharmacie]. Grenoble : Université Joseph Fourier - Faculté de Pharmacie ; 2011.121 pages.

[2] N. Braham-Jmili et all

Caractéristiques hématologiques et classification FAB et OMS de 153 cas de leucémies aiguës myéloïdes en Tunisie Ann BiolClin2006 ; 64 (5) : 457-65

[3] N. Braham-Jmili, H. Sendi-Senana, A. Khelif, A. Saad

Leucémies aiguës myéloïdes en Tunisie : caractéristiques épidémiologiques et cliniques et classification OMS J. Afr. Cancer 2010 ; 2(1):25-32.

[4] H.Nafil;Tazi I.;Faez S.;Benchemsi N.Profil cytologique des leucémies aiguës à Casablanca

J. Afr. Cancer 2012 ; 4(2) : 79-83.

[5] Julie Gay-Guerinet

Facteurs de réponse dans les leucémies aiguës myéloblastiques traitées par azacytidine [Thèse de doctorat en médecine]. Lille : Université du Droit et de la Santé Faculté de Médecine Henri Warembourg ; 2012.102 pages.

[6] SafaeAstat

Les leucémies aiguës myéloblastiques : expérience de l'hôpital militaire de Rabat : A propos de 51 cas.

[Thèse de doctorat en médecine]. Rabat : Université Mohamed V faculté de pharmacie et de médecine ; 2012.129 pages.

[7] Aurore Perrot

Caractéristiques cliniques et évolutives des leucémies aiguës myéloïdes à cytogénétique défavorable : validation du concept de 'caryotype monosomique' sur une cohorte du GOELAMS de 384 patients [Thèse de doctorat en médecine]. Nancy : Université Henri Poincare Faculté de Médecine ; 2009.146 pages

[8]Nerich V et all.

Induction-related cost of patients with acute myeloid leukaemia in France

Int J Clin Pharm. 2011;33(2):191-9.

[9] Huguet F, Récher C.

Leucémies aiguës de l'adulte.

Hématologie2011 ; 17 (3) : 203-24

[10]Daoud Al-Badriyeh,Monica Slavin,Danny Liew,Karin Thursky, Maria Downey,Andrew Grigg,AshishBajel,Kay StewartI andDavid C. M. Kong

Pharmacoeconomic evaluation of voriconazole versus posaconazole for antifungal prophylaxis in acute myeloid leukaemia

J. Antimicrob. Chemother. 2010;65(5):1052-61.

[11] Audrey Si Mon-Hansma

Incidence et étiologies des pneumopathies infectieuses chez les patients porteurs d'hétopathies malignes. [Thèse de doctorat en médecine]. Grenoble : Université Joseph Fourier Faculté de Médecine ; 2011.61 pages.

[12] Philippe FAGNONI et all

Coûts hospitaliers de prise en charge des leucémies aiguës myéloïdes : de la comptabilité analytique à la T2A.

Bull Cancer 2006 ; 93 (8) : 813-9.

[13] C.A. Uyl-de Groot, J. Gelderblom-den Hartog, P.C. Huijgens, R. Willemze, and B.M. van Ineveld.

Costs of Diagnosis, Treatment, and Follow Up of Patients with Acute Myeloid Leukemia in the Netherlands

J Hematother Stem Cell Res.2001; 10(1):187-92.

Antiparkinsoniens et Interactions Médicamenteuses

*Fatma Ben Mbarka*¹, *Dorra Jarraya*²

¹ Hôpital Habib Thameur - Tunis

² Hôpital Abderrahmen - Ariana

Introduction

La maladie de Parkinson est une maladie dégénérative caractérisée par la perte progressive des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriée. Ainsi, l'équilibre physiologique entre les neurones dopaminergiques et cholinergiques est rompu en faveur du tonus cholinergique.

Le traitement antiparkinsonien vise à compenser le déficit en dopamine soit en renforçant le tonus dopaminergique, c'est le cas de la lévodopa, des agonistes dopaminergiques et des inhibiteurs de dégradation de la dopamine (IMAO-B, ICOMT), soit en agissant sur d'autres neurotransmetteurs, tel est le cas des anticholinergiques.

Les associations médicamenteuses au cours de la maladie de Parkinson sont assez fréquentes de part la pathologie elle-même qui nécessite souvent une association de plusieurs antiparkinsoniens, ou encore en raison de la fréquence importante de manifestations psychotiques et dépressives associées à la maladie de Parkinson.

1. Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique

1.1. Interactions pharmacodynamiques communes aux antiparkinsoniens

1.1.1. Diminution de l'efficacité des antiparkinsoniens

Plusieurs médicaments sont susceptibles de causer ou d'aggraver les troubles extrapyramidaux de la maladie de Parkinson, ce qui implique une diminution de l'efficacité des antiparkinsoniens. Il s'agit principalement des neuroleptiques qui bloquent l'action de la dopamine et antagonisent ainsi l'action des médicaments dopaminergiques. On distingue :

- Les neuroleptiques antipsychotiques souvent prescrits chez les parkinsoniens pour traiter le syndrome psychotique associé au traitement dopaminergique ou encore liée à l'évolution de la maladie de Parkinson. Exemples de médicaments neuroleptiques antipsychotiques : Chlorpromazine, halopéridol, amisulpride, etc. L'association de ces médicaments aux dopaminergiques est déconseillée

sauf pour la clozapine dont l'antagonisme dopaminergique est tempérée grâce à un blocage des récepteurs sérotoninergiques au niveau de la voie nigrostriée.

- Les neuroleptiques antiémétiques utilisés pour lutter contre les nausées et vomissements provoqués par les dopaminergiques. Exemples de médicaments neuroleptiques antiémétiques : métoclopramide, metopimazine, etc. L'association des dopaminergiques avec ces médicaments est contre-indiquée.

Il faut également se méfier des médicaments dits « neuroleptiques cachés » tel que la prométhazine et l'alimémazine qui sont pourvus de propriétés antidopaminergiques et exposent de ce fait au même risque d'interactions médicamenteuses que les neuroleptiques.

Exemples d'autres médicaments susceptibles de provoquer un syndrome extrapyramidal : les inhibiteurs de recapture de sérotonine (IRS), certains inhibiteurs calciques (amlodipine, vérapamil, diltiazem), les anticholinestérasiques, la trimétazidine, etc [1,2].



1.1.2. Addition d'effets sédatifs

Tout les agonistes dopaminergiques ou la lévoopa sont susceptibles d'entraîner des accès de sommeil ou une hypersomnolence diurne. Ainsi l'association de médicaments sédatifs accentue ce risque qui est à prendre en considération particulièrement chez les personnes âgées et les conducteurs de véhicules. Exemples de médicaments sédatifs : les opioïdes, les anxiolytiques, les antidépresseurs, les antiépileptiques, les anti-H1 sédatifs, etc [1].

1.2. Interactions pharmacodynamiques propres à la lévodopa

1.2.1. Augmentation de l'effet de la lévodopa

L'association de la lévodopa avec un antihypertenseur central : la méthylodopa entraîne une augmentation des effets thérapeutiques de la lévodopa mais également de ses effets indésirables. A son tour la lévodopa est à l'origine d'une majoration de l'effet antihypertenseur de la méthylodopa. Si l'utilisation de la méthylodopa s'avère nécessaire, il faut surveiller le patient cliniquement et éventuellement diminuer la posologie de la lévodopa [3].

1.2.2. Addition de risque d'hypotension orthostatique

L'hypotension orthostatique est l'un des effets indésirables les plus fréquents de la lévodopa. Cet effet est lié à une vasodilatation par stimulation des récepteurs dopaminergiques au niveau périphérique. La co-prescription de la lévodopa avec les médicaments antihypertenseurs et les médicaments qui entraînent une hypotension orthostatique comme les IMAO-B est susceptible d'aggraver cet effet [2,4].

1.2.3. Augmentation du risque de crise hypertensive

A fortes doses, la lévodopa peut être à l'origine d'une crise hypertensive notamment à l'instauration du traitement. Cet effet indésirable est lié aux effets périphériques de la dopamine qui devient, de ce fait, peu probable avec les associations lévodopa-inhibiteur de dopadécarboxylase. L'association de la lévodopa à un IMAO non sélectif va augmenter le risque de crise hypertensive par inhibition de la dégradation de la dopamine périphérique [1,4]

1.2.4. Interaction avec le Baclofène

L'association de la lévodopa au baclofène peut causer ou aggraver certains troubles psychiques comme l'hallucination ou la confusion ainsi que des troubles digestifs comme les nausées et les vomissements.

Cette association peut être aussi à l'origine d'une aggravation des symptômes parkinsoniens. Le mécanisme de cette interaction est mal connu [5].

1.3. Interactions pharmacodynamiques propres aux agonistes dopaminergiques

Seuls les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle (Bromocriptine, Pergolide et Lisuride) exposent à des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique.

En effet, outre leurs propriétés agonistes dopaminergiques, les dérivés de l'ergot de seigle possèdent des propriétés alpha-adrénergiques et sérotoninergiques responsables d'effets vasoconstricteurs avec un risque de crise hypertensive et de survenue d'accident ischémique grave. Ainsi leur association avec d'autres médicaments vasoconstricteurs accentue ce risque. Exemples de médicaments vasoconstricteurs : Les dérivés de l'ergot de seigle antimigraineux (l'ergotamine, la dihydroergotamine, la méthylergométrine) ; l'adrénaline, l'éphédrine, etc [1,6].

1.4. Interaction pharmacodynamiques propres aux anticholinergiques

Les effets indésirables à type atropinique sont très fréquents avec les anticholinergiques et constituent une vraie limite à leur utilisation en pratique (sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, troubles mictionnels, ralentissement du transit, mydriase, etc.). Plusieurs médicaments possèdent des propriétés atropiniques exploitées en thérapeutique, leur association avec les antiparkinsoniens anticholinergiques augmente le risque de survenue des effets indésirables atropiniques. Exemples de médicaments atropiniques : atropine, la plupart des anti-H1, ADT, ipratropium, tiotropium, alimémazine, prométhazine, clozapine, etc.

Remarque : L'amantadine est un agoniste dopaminergique faible avec un effet atropinique, elle expose donc aux mêmes interactions médicamenteuses des anticholinergiques [1,7]

1.5. Interactions pharmacodynamiques propres aux ICOMT : l'entacapone

Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase s'opposent à la dégradation des catécholamines prolongeant ainsi leur durée de vie ce qui expose à un risque de crise hypertensive. Leur association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase, autre enzyme qui dégrade les catécholamines, potentialise les effets vasopresseurs des catécholamines et augmente le risque d'hypertension artérielle. Cette

association est donc contre-indiquée [2,8].

1.6. Interactions pharmacodynamiques propres aux IMAO-B (sélégiline et rasagiline)

1.6.1. Addition d'effets vasoconstricteurs et risque de crise hypertensive

Les IMAO-B sont des inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase B, Enzyme responsable de la dégradation de la dopamine, prolongeant ainsi sa durée d'action. Néanmoins, l'administration de sélégiline ou de rasagiline à des doses élevées, peut entraîner une perte de sélectivité pour la monoamine oxydase B augmentant ainsi le risque d'hypertension artérielle. L'association des IMAO-B à des agents vasoconstricteurs notamment les triptans augmente le risque d'hypertension artérielle et de vasoconstriction coronaire. Cette interaction est d'autant plus significative avec les triptans métabolisés par la MAO (almotriptan, rizatriptan, sumatriptan et zolmitriptan), ce qui contre indique leur association [1,2].

1.6.2. Risque de syndrome sérotoninergique

Tous les inhibiteurs de la monoamine oxydase peuvent être à l'origine d'un syndrome sérotoninergiques. Ce syndrome se manifeste par l'apparition d'un ensemble de symptômes potentiellement graves : agitation, confusion, coma, myoclonies, tremblements, hyperactivité, tachycardie, etc. Ainsi les IMAO-B ne doivent pas être associés à d'autres médicaments à propriétés sérotoninergiques. Exemples: IRS (fluoxétine, fluvoxamine, citalopram, paroxétine et sertraline), tramadol, IMAO-A, linézolide, etc [1].

1.6.3. Augmentation d'autres effets indésirables des IMAO

A fortes doses, la sélégiline et la rasagiline perdent leur sélectivité à la MAO-B et exposent aux mêmes effets indésirables des IMAO non sélectifs et des IMAO-A. Ainsi l'association des IMAO-B à d'autres IMAO sélectifs ou non expose à un risque d'addition d'effets indésirables notamment neuropsychiques, cardiovasculaires et digestifs. L'association des IMAO-B aux antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase et au linézolide (antibiotique ayant un effet IMAO non sélectif) est contre-indiquée [2,9].

2. Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique

2.1. Interactions pharmacocinétique avec la lévodopa : diminution de l'effet

La lévodopa est un précurseur inactif qui doit

subir une décarboxylation centrale pour libérer la dopamine au niveau du noyau nigrostrié. La décarboxylation périphérique de la lévodopa entraîne une diminution de la quantité de dopamine disponible au niveau central et peut être à l'origine d'effets indésirables systémiques. Pour éviter cette décarboxylation périphérique, on associe un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique : la carbidopa ou le benserazide. La spiramycine entraîne une inhibition de l'absorption de la carbidopa, ce qui est à l'origine d'une décarboxylation plus importante au niveau périphérique et donc d'une plus faible concentration de dopamine au niveau central. Cette interaction n'existe pas avec l'association lévodopa-benserazide qui est à privilégier chez les patients à qui on pourrait prescrire des macrolides de façon assez fréquente (patients allergiques aux pénicillines par exemple) [1,4].

Par ailleurs, la résorption de la lévodopa est influencée par la prise de sels de fer qui est à l'origine de la formation de complexes non résorbables et de la diminution de la biodisponibilité de la lévodopa. Si l'association est nécessaire, mieux vaut espacer les prises de plus de 2 heures [1,4].

2.2. Interactions pharmacocinétiques avec les agonistes dopaminergiques

2.2.1. Interactions médicamenteuses avec les dérivés de l'ergot de seigle

La bromocriptine et le lisuride sont métabolisés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Les macrolides, à l'exception de la spiramycine, comptent parmi les inhibiteurs les plus puissants de cette isoenzyme, ainsi leur association aux dérivés de l'ergot est l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de l'activité ou apparition de signes de surdosage. Si on considère en plus leur interaction avec la lévodopa, les macrolides constituent une classe thérapeutique qu'il vaudrait mieux éviter chez le parkinsonien [1,6].

2.2.2. Interactions médicamenteuses avec le Ropinirole : augmentation de l'effet

Le ropinirole est principalement métabolisé par l'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450. Ainsi son association avec un médicament inhibiteur de cette isoenzyme est à l'origine d'une augmentation de la concentration du ropinirole avec un risque de surdosage. Par ailleurs, une augmentation des concentrations plasmatiques du ropinirole a été observée chez les patientes traitées par de fortes doses d'estrogènes et une adaptation de la posologie du ropinirole peut s'avérer nécessaire dans ce cas. Exemples de médicaments



inhibiteurs du CYP 1A2 : ciprofloxacine, ofloxacine, cimétidine, fluvoxamine, etc [1,10].

2.2.3. Interactions médicamenteuses avec la rotigotine

La rotigotine est métabolisée par l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P450. Ainsi les médicaments qui inhibent cette isoenzyme exposent à un risque d'augmentation des effets dose-dépendants de la rotigotine. Exemples de médicaments inhibiteurs du CYP 2C19 : fluoxétine, la fluvoxamine, ticlopidine, isoniazide, cimétidine, ciprofloxacine, etc [1].

2.2.4. Interactions médicamenteuses avec le pramipexole

Le pramipexole est éliminé par voie rénale sous forme inchangée. Il subit une excrétion tubulaire rénale active. C'est un substrat des transporteurs de cations organiques (OCT). Par conséquent, les médicaments qui inhibent ou qui sont éliminés par cette voie peuvent entraîner une réduction de la clairance du pramipexole. Exemples de médicaments inhibiteurs ou substrats des OCT : cimétidine, amantadine, cisplatine, etc [11].

2.3. Interactions pharmacocinétiques avec les ICOMT

2.3.1. Interactions médicamenteuses avec l'entacapone

*Augmentation de l'effet de certains médicaments

L'entacapone présente, in vitro, une affinité au cytochrome P450 2C9 et peut inhiber son activité catalytique, ainsi il peut potentiellement interférer avec les médicaments dont le métabolisme est dépendant de cette isoenzyme. Exemples de médicaments métabolisés par le CYP 2C9 : AVK, losartan, irbésartan, phénytoïne, amitriptyline, célécoxib, etc [1,8].

*Diminution de l'effet de l'entacapone

L'entacapone peut se complexer avec le fer au niveau du tractus gastro-intestinal pour former des chélates non résorbables ce qui entraîne une diminution de sa biodisponibilité. Cette interaction peut être évitée en espaçant les prises des 2 médicaments de 2 à 3 heures [1,8].

2.4. Interactions médicamenteuses avec les IMAO-B

La rasagiline est métabolisée par l'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450. Par conséquent, les inhibiteurs puissants ainsi que les inducteurs de cette isoenzyme sont susceptibles d'altérer les concentrations plasmatiques de rasagiline et doivent être administrés

avec précaution [1].

Exemples d'inducteurs de CYP 1A2 : carbamazépine, phénobarbital, rifampicine, etc. Exemples d'inhibiteurs de CYP 1A2 : ciprofloxacine, ofloxacine, cimétidine, etc.

Conclusion

Au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, certaines situations sont à l'origine d'associations de médicaments particulièrement à risque d'interactions et notamment l'association aux neuroleptiques qui antagonisent l'action de tous les médicaments dopaminergiques, ou encore la potentialisation du risque d'hypotension en association avec les médicaments à potentiel hypotenseur. L'association aux produits à propriétés atropiniques doit être prudente chez les patients sous anticholinergiques. Le syndrome sérotoninergique est l'effet indésirable le plus redouté en cas d'association de médicaments qui inhibent le métabolisme de la sérotonine et notamment les IMAO et les IRS. Enfin, l'association de plusieurs antiparkinsoniens peut devenir inévitable avec l'évolution de la maladie ce qui pose le problème d'accumulation d'effet indésirables principalement dopaminergiques qui peuvent être graves chez les sujets âgés essentiellement avec le risque accru de sédation et d'hypotension orthostatique. Toutes ces interactions médicamenteuses peuvent être à l'origine de la variabilité de la réponse thérapeutique.

Références

1. *Revue prescrire : le guide des interactions médicamenteuses ; Edition 2014.*
2. *Thesaurus des interactions médicamenteuses (ANSM 2012/Mise à jour Janvier 2014).*
3. *Gibberd FB, Small E. Interaction between Levodopa and Methyldopa. British Medical Journal 1973; 2 : 90-91.*
4. *Résumé des caractéristiques du produit du lévodopa (consulté le 20/01/2016)*
5. *D'Aleo G, Cammaroto S, Rifici C, Marra G, Sessa E, Bramanti P, Di Bella P. Hallucinations after abrupt withdrawal of oral and intrathecal baclofen 2007; 22(2):81-8.*
6. *Résumé des caractéristiques du produit du lisuride (consulté le 20/01/2016).*
7. *Montastruc JL, Rascol O, Senard JM. Pharmacologie des médicaments antiparkinsoniens. Médecine thérapeutique 1997; 3(3): 175-76.*
8. *Résumé des caractéristiques du produit de l'entacapone (consulté le 20/01/2016)*
9. *Résumé des caractéristiques du produit de sélégiline (consulté le 20/01/2016)*
10. *Clarke FJ, Collignon U, Karalliedde J. Adverse Drug Interactions: A Handbook for Prescribers. P248-50.*
11. *Résumé des caractéristiques du produit du pramipexole (consulté le 20/01/2016)*

EFFERALGAN®

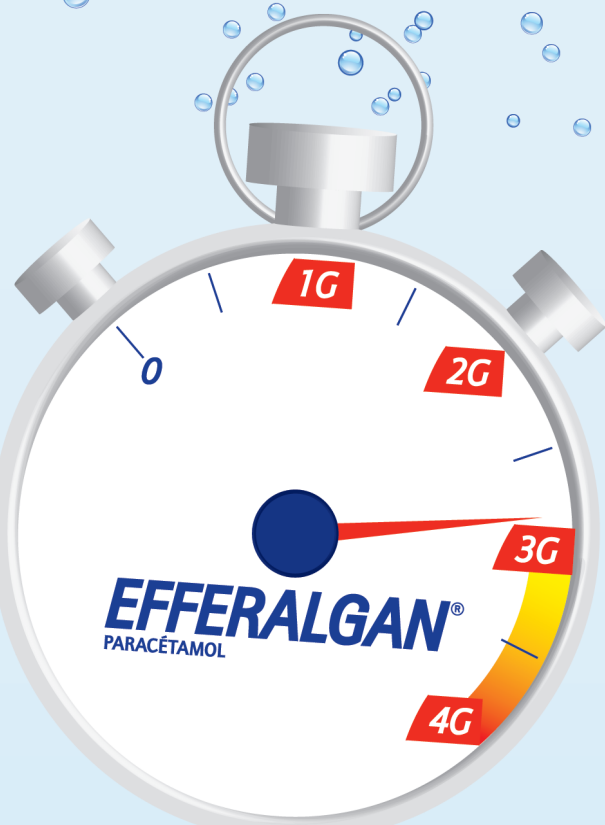
PARACÉTAMOL

1G

Toujours plus vite
contre la douleur



La posologie usuelle est de 1 comprimé par prise, jusqu'à



3 comprimés
par jour

Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.
En cas de douleurs plus intenses, la posologie
maximale peut être augmentée jusqu'à 4 comprimés
par jour.

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent. COMPOSITION : Paracétamol 1 g pour un comprimé effervescent. **FORME PHARMACEUTIQUE :** comprimé effervescent. **DONNÉES CLINIQUES :** Indications thérapeutiques : Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Traitement symptomatique des poussées douloureuses de l'arthrose. Un avis médical sera associé. **Posologie et mode d'administration :** Mode d'administration : Voie orale. Laisser dissoudre complètement le comprimé dans un verre d'eau. **Posologie :** Cette présentation est réservée à l'adulte et l'enfant à partir de 50 kg (à partir de 15 ans). La posologie usuelle est de 1 comprimé à 1 g par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit 3 comprimés. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit 4 comprimés par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises. **Fréquence d'administration :** Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre : chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans, elles doivent être espacées de 4 heures minimum. **Insuffisance rénale :** En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 3 comprimés. **Contre-indications :** Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants. Insuffisance hépatocellulaire sévère. En raison de la présence d'aspartame, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** **Mises en garde spéciales :** En raison de la dose unitaire par comprimé (1 g), cette présentation n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 15 ans. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g par jour. **Précautions d'emploi :** En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement. Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose. Ce médicament contient 370 mg de sodium par comprimé effervescent. À prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Interactions avec les anticoagulants oraux : Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. **Interactions avec les examens para-cliniques :** La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase - peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées. La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique. **Grossesse et allaitement :** **Grossesse :** Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol. En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse. **Allaitement :** Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement. **Effets indésirables :** Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. **Surdosage :** Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle. **Symptômes :** Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. **Conduite d'urgence :** Transfert immédiat en milieu hospitalier. Prélèvement d'un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique. Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie i.v. ou voie orale si possible avant la dixième heure. Traitement symptomatique. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :** **Propriétés pharmacodynamiques :** analgésique et antipyrétique. **Propriétés pharmacocinétiques :** **Absorption :** L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. Distribution : Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Métabolisme : Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycoconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopyruvique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. Élimination : L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycoconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. Variations physiopathologiques : Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. **Sujet âgé :** la capacité de conjugaison n'est pas modifiée. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES :** Liste des excipients : Acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, sorbitol, docusate de sodium, povidone, benzoate de sodium, arôme orange/pamplemousse, aspartame, acésulfame potassique. Durée de conservation : 3 ans. Précautions particulières de conservation : Pas de précautions particulières de conservation. Nature et contenu de l'emballage extérieur : 8 comprimés en tube (Polypropylène). **TITULAIRE DE L'AMM :** INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE SAID 1111 CHEYLUS, TUNISIE. Sous licence: BRISTOL MYERS SQUIBB. **NUMÉRO DE L'AMM :** 913 306 6.



UPSA Nous ferons toujours plus pour la santé.



**INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE
SAID**

LE FORUM PHARMACEUTIQUE INTERNATIONAL EN TUNISIE



La 17ème session du Forum Pharmaceutique International se tiendra cette année à Hammamet Hôtel le Royal du 28 au 30 avril 2016, sur le thème :

« Le Pharmacien au Service de la Santé en Afrique »

Cette manifestation pharmaceutique, la plus importante du continent africain, réunira plus de 500 pharmaciens et représentants de l'industrie pharmaceutique africains, arabes et internationaux, dans le but de renforcer la coopération et le partenariat Sud-Sud et Nord-Sud en vue d'un meilleur accès des patients au médicament de qualité.

Le Forum est organisé annuellement par l'IOPA (Inter Ordre des Pharmaciens Africains), ISPHARMA (Inter Syndicale des Pharmaciens Africains), l'ACAME (Association des Centrales d'Achat des Médicaments Essentiels) et les Directions de la Pharmacie et des Médicaments (DPM).

La 17ème édition du forum sera organisée par le comité national d'organisation issu du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens de Tunisie (CNOPT), vice-président de l'IOPA.

Les pays africains membres de l'IOPA qui prendront part à cet événement sont : l'Algérie, le Bénin, le Burkina Faso, le Cameroun, la Côte d'Ivoire, le Gabon, la Guinée Conakry, Madagascar, le Mali, le Maroc, la Mauritanie, le Niger, la République Centrafricaine, la République Démocratique du Congo, la République du Congo, le Sénégal, le Tchad, le Togo et la Tunisie.

Forum Pharmaceutique International : Le Forum Pharmaceutique International a été créé à l'initiative d'un Conseil des Ministres africains de la santé réuni en 1999 à Yaoundé (Cameroun). Il a été organisé pour la 1ère fois à Cotonou (Bénin) en juin 2000.

Le Forum Pharmaceutique International s'est fixé comme objectifs de :

Promouvoir en Afrique un secteur pharmaceutique qui respecte les normes internationales au bénéfice de la santé publique

Fournir un espace de rencontre et d'échanges entre les professionnels de la santé en général et entre les professionnels de la pharmacie, du médicament et les opérateurs économiques en particulier

Servir de tribune de formation, d'information, de concertation et de lancement d'un bon entrepreneuriat et d'un bon partenariat entre africains

Promouvoir les échanges scientifiques et les expériences entre professionnels



Communiqué de presse

3 avril 2016

**La réponse de l'Institut Pasteur de Tunis à la campagne de diffamation
liée à la recherche clinique sur la leishmaniose cutanée en Tunisie**

Suite à la campagne mensongère et diffamatoire entamée depuis le 30 mars 2016 par Imen Ben Hassine à propos d'un supposé documentaire commandité par la chaîne Al Jazeera sur l'Institut Pasteur de Tunis (IPT) et portant sur les supposées irrégularités lors d'essais thérapeutiques réalisés en Tunisie pour lutter contre la leishmaniose cutanée, **l'IPT condamne avec la plus grande fermeté ces allégations.**

Nous tenons tout d'abord à rassurer le public que cette recherche thérapeutique ne représentait aucun danger pour la santé des patients. Au contraire, elle donne un grand espoir de mettre à la disposition des patients un médicament simple (pommade) approprié et efficace contre la leishmaniose cutanée, qui constitue un fléau de santé publique en Tunisie et dans le monde.

Il faut rappeler que l'Institut Pasteur de Tunis est une **prestigieuse institution publique qui occupe une place privilégiée dans le domaine de la recherche en santé en Tunisie.** Reconnu au niveau national, régional et international, il abrite des laboratoires de référence pour de nombreuses maladies, et produit des vaccins et sérums pour les besoins du pays. L'IPT participe aussi à plusieurs programmes de santé publique prioritaires.

Devant la recrudescence du nombre de cas de leishmaniose cutanée (1000 à 10.000 cas/an), l'Institut Pasteur de Tunis, sous la supervision du Ministère de la Santé et en coordination avec les directions régionales de santé du centre et du sud du pays, s'est mobilisé pour contribuer à trouver une solution pour un meilleur contrôle de ce fléau, notamment par le développement de nouveaux médicaments sous forme de pommade pour remplacer les traitements injectables de sels d'antimoine, peu efficaces, toxiques et coûteux.

Cet effort a commencé avec le soutien de l'Organisation Mondiale de la Santé en 1990, pour concevoir et fournir un médicament efficace qui puisse être utilisé dans les écoles pour l'éradication de cette maladie. Les résultats d'un premier essai thérapeutique utilisant un traitement antibiotique local sous forme de pommade a donné des résultats en deçà de nos espoirs. Ils ont été publiés en 1995.

C'est à partir de 2002, que le programme de recherche s'est poursuivi avec l'Institut Walter Reed à Washington, qui lui a, entre temps, a développé une nouvelle composition de traitement local sous forme d'une pommade à base de paromomycine et de gentamicine, deux antibiotiques connus et anciens, associés à un excipient permettant une meilleure pénétration du produit dans la peau.

Il est à noter que **l'Institut de recherche Walter Reed, placé sous la tutelle du Département américain de la Défense, est l'un des plus grands centres de recherche dans le domaine de la santé.** Cet institut développe notamment des médicaments et des vaccins contre plusieurs maladies graves telles que le paludisme et le sida.

Le programme conjoint entre l'Institut Pasteur de Tunis et l'Institut Walter Reed, vise à étudier l'efficacité de cette pommade en application locale sur les lésions de leishmaniose cutanée. L'essai thérapeutique comprenait outre la Tunisie, trois autres pays : la Panama, le Pérou et la France. Les échantillons du médicament servant à la recherche clinique ont été transmis par le promoteur du programme (l'Institut Walter Reed). **Pour la phase 2 de la recherche, la production de ces échantillons a eu lieu à l'Université de IOWA. Le promoteur s'est adressé aux laboratoires TEVA Amérique pour la fabrication des échantillons de médicament devant servir pour la Phase 3.** L'Institut Pasteur de Tunis a eu la **garantie que ces échantillons respectaient les normes de qualité** et de sécurité suite au contrôle effectué par un laboratoire indépendant en France, avant toute utilisation de ces échantillons.

La participation des patients était volontaire et non rémunérée. Elle n'a été soumise à aucune forme de pression et était conforme aux principes de l'éthique médicale. Elle a été autorisée par le ministère de la santé et s'est conformée au Cahier des charges de la DPM (Direction de la Pharmacie et du Médicament). Pour certains patients volontaires, des frais occasionnés directement par leur participation à l'étude (frais de déplacement, ...), ont été pris en charge dans les limites d'un montant de 50 dinars.

La participation des mineurs à cette étude clinique était dictée par le fait que les enfants de moins de 15 ans représentent 50 à 75% des malades atteints de leishmaniose cutanée.

Les essais thérapeutiques réalisés par l'IPT, se sont déroulés dans la transparence la plus totale et en conformité avec les normes internationales, les bonnes pratiques cliniques et les normes de la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH). Ces normes concernent notamment l'obtention des avis favorables des comités d'éthiques, le consentement éclairé (écrit) signé par les volontaires (ou leurs tuteurs, pour les mineurs), l'assurance des patients contre d'éventuels risques, la production d'un manuel de procédures, le suivi périodique indépendant pour vérifier l'intégrité des données, la sécurité des patients et l'absence de déviation/violation par rapport au protocole initial approuvé par le comité d'éthique. Les protocoles sont enregistrés et disponibles publiquement tout comme les publications internationales y afférentes.

En conclusion, l'Institut Pasteur de Tunis confirme la haute qualité de l'essai thérapeutique réalisé. Ses résultats positifs sont très encourageants pour préserver la santé et la sécurité du citoyen tunisien, notamment dans les zones où sévit la maladie. Nous formulons l'espoir de réussir à obtenir, après la clôture de cet essai à l'échelle internationale, l'accord de fabriquer ce nouveau médicament en Tunisie.

L'IPT condamne cette campagne malveillante qui porte atteinte à notre institution qui joue un rôle majeur dans la sécurité et la santé publique de notre pays. L'Institut tient aussi à affirmer qu'il défendra sa réputation et celle de ses chercheurs par les moyens légaux.

Quelques interventions de responsables de l'Institut Pasteur dans les radios et télévisions nationales (31 mars-1er avril)

Interview de Hechmi Louzir, directeur général de l'Institut Pasteur de Tunis (IPT) sur Shems FM le 1er avril 2016

Interview de Hechmi Louzir, directeur général de l'IPT, dans 7/24, El Hiwar Ettounssi, 1er avril 2016

Interview du Pr Samir Boubaker, président du comité d'éthique biomédicale de l'IPT, dans المجلة الصحية Wataniya1, 1er avril 2016

Interview du Pr Afif Ben Salah, chef du projet sur les essais cliniques à l'IPT, sur IFM, le 31 mars 2016

Institut Pasteur: Le médicament contre La leishmaniose est sans danger, Mosaïque FM, 1er avril 2016

