



Le switching des antihistaminiques H2 : développement en France et enquête sur leur délivrance dans la région grenobloise

Karinne Martin

► To cite this version:

Karinne Martin. Le switching des antihistaminiques H2 : développement en France et enquête sur leur délivrance dans la région grenobloise. Sciences pharmaceutiques. 1998. dumas-01300112

HAL Id: dumas-01300112

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01300112>

Submitted on 8 Apr 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



2^e exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

ANNEE 1998

N° d'ordre : 7002

**LE SWITCHING DES ANTIHISTAMINIQUES H2 :
DEVELOPPEMENT EN FRANCE
ET
ENQUETE SUR LEUR DELIVRANCE DANS LA REGION
GRENOBLOISE**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

par

Karinne MARTIN

Née le 30 novembre 1972 à GRENOBLE

Thèse soutenue publiquement le 13 janvier 1998, à 18 heures,

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur Jean CALOP
et
Monsieur Michel MALLARET

Monsieur Hervé BONTEMPS

Madame Martine DELETRAZ-DELPORTE

Monsieur Daniel BROQUET

Président du Jury

Praticien hospitalier

Pharmacien hospitalier

Maître de conférences

Pharmacien d'officine

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

ANNEE 1998

N° d'ordre :

**LE SWITCHING DES ANTIHISTAMINIQUES H2 :
DEVELOPPEMENT EN FRANCE
ET
ENQUETE SUR LEUR DELIVRANCE DANS LA REGION
GRENOBLOISE**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

par

Karinne MARTIN

Née le 30 novembre 1972 à GRENOBLE

Thèse soutenue publiquement le 13 janvier 1998, à 18 heures,

Devant le jury composé de :

**Monsieur le Professeur Jean CALOP
et
Monsieur Michel MALLARET**

Monsieur Hervé BONTEMPS

Madame Martine DELETRAZ-DELPORTE

Monsieur Daniel BROQUET

Président du Jury

Praticien hospitalier

Pharmacien hospitalier

Maître de conférences

Pharmacien d'officine

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur A. FAVIER

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

AGNIUS-DELORD	Claudine	Physique Pharmacie
ALARY	Josette	Chimie Analytique
BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-technique
CUSSAC	Max	Chimie Thérapeutique
DEMENGÉ	Pierre	Physiologie/Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Microbiologie-Immunologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GOULON	Chantal	Physique-Pharmacie
GRILLOT	Renée	Parasitologie
LECLERC	Gérard	Chimie Organique
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
ROCHAT	Jacques	Hygiène environnement Droit et Economie Pharmaceutiques
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacie Galénique

A notre Président de Thèse,
Monsieur le Professeur Jean CALOP,

L'ardeur dont vous faites preuve pour mettre en place et préserver la qualité de l'acte officinal est pour nous un exemple.

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse, veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A Monsieur Michel MALLARET,
Praticien hospitalier en Pharmacovigilance au C.H.U. de Grenoble,

Vous nous avez aidés par vos conseils avisés pour la conception de cette thèse et vous avez accepté de faire partie de notre jury.

Nous vous prions de trouver ici l'assurance de notre sincère gratitude.

A Monsieur Hervé BONTEMPS,
Pharmacien hospitalier au Centre Hospitalier de Valence,

Vos convictions et vos judicieux conseils nous ont guidés tout au long de notre travail et vous nous faites le plaisir de participer à son jugement.

Nous vous remercions très sincèrement pour votre aide indispensable ainsi que pour votre sympathie et votre disponibilité.

A Madame Martine DELETRAZ-DELPORTE,
Maître de conférences en Droit et Economie Pharmaceutiques,

Vous nous faites le plaisir de vous intéresser à ce travail et de siéger dans notre jury.

Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements et de notre respect.

A Monsieur Daniel BROQUET,
Pharmacien d'officine à Grenoble,

*Nous vous remercions pour votre gentillesse et votre collaboration en tant que
Trésorier du Centre A.Q.A.P.*

*Nous sommes très honorés de votre participation au jury de cette thèse et vous prions
de croire en notre reconnaissance.*

Nous souhaitons exprimer notre respectueuse gratitude :

A Monsieur le Professeur Jacques FOURNET,
Gastro-entérologue au C.H.U. de Grenoble,

Pour avoir accepté de valider notre projet d'enquête.

Pour l'accueil que vous nous avez réservé et l'intérêt que vous avez manifesté pour ce travail.

A Monsieur Philippe SAVIUC,
Médecin au Centre Anti-Poison au C.H.U. de Grenoble,

Pour l'aide considérable que vous nous avez accordée lors du traitement statistique des résultats de l'enquête et pour votre sympathie.

A Monsieur Jean CARLIN,
Pharmacien d'officine à Tullins,

Pour avoir accepté, au titre de Président de Centre A.Q.A.P., d'être le partenaire financier de cette thèse.

A Monsieur Bernard CHAMPON,
Pharmacien d'officine à Echirolles,

Pour la serviabilité et la gentillesse dont vous avez fait preuve lors de votre collaboration.

A Madame LE COUSTUMER,
Directrice de l'OCP,

Pour avoir accepté de participer financièrement à cette enquête.

Mes très sincères remerciements s'adressent également :

A mes parents,

*Pour m'avoir fidèlement soutenue tout au long de mes études.
Avec mon affectueuse et profonde reconnaissance.*

A Steve,

Pour ton soutien et ta patience.

A Bénédicte,

Pour ton attention constante.

A Bernard et Nicolas,

Pour votre précieuse aide informatique.

A mes amis.



Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



SOMMAIRE

INTRODUCTION _____ 11

PREMIERE PARTIE :

LE SWITCHING DES ANTIHISTAMINIQUES H2 _____ 13

CHAPITRE 1 :

L'ESSOR DES SWITCHES DANS LA MEDICATION OFFICINALE _____ 14

1. DEFINITIONS _____	15
1.1. <u>L'automédication et la médication officinale</u> _____	15
1.2. <u>Les switches</u> _____	16
2. LE MARCHE DE LA MEDICATION OFFICINALE _____	17
3. L'ERE DES SWITCHES _____	20
4. PLACE DES SWITCHES EN FRANCE ET EN EUROPE _____	23
5. PROCEDURE POUR OBTENIR UN SWITCH _____	24
6. CAS DE PEPCIDAC® ET DE STOMEDINE® _____	26

CHAPITRE 2 :

LA SECRETION ACIDE GASTRIQUE ET LA PHARMACOLOGIE DES ANTIHISTAMINIQUES H2 _____ 29

1. L'ESTOMAC ET LE SUC GASTRIQUE _____	30
1.1. <u>Fonction de l'estomac</u> _____	30
1.2. <u>Anatomie de l'estomac</u> _____	30
1.3. <u>Histologie de la paroi gastrique</u> _____	30
1.4. <u>Le suc gastrique</u> _____	32
2. LA SECRETION ACIDE GASTRIQUE _____	34
2.1. <u>Intérêt de son étude</u> _____	34
2.2. <u>Rôle physiologique</u> _____	35
2.3. <u>Mécanisme de la sécrétion acide gastrique</u> _____	35

2.4. Mécanisme de régulation	39
3. LES ANTIHISTAMINIQUES H2 (= anti-H2)	43
3.1. Les différents anti-H2 du marché	43
3.2. Structure	45
3.3. Pharmacocinétique	47
3.4. Propriétés pharmacologiques	47
3.4.1. Effets sur la sécrétion acide gastrique	47
3.4.2. Autres effets pharmacologiques	50
3.5. Indications et posologies	51
3.5.1. Pour les anti-H2 sur prescription médicale	51
3.5.2. Pour les anti-H2 disponibles en automédication	56
3.6. Contre-indications	58
3.7. Interactions médicamenteuses	58
3.8. Effets indésirables	65
3.9. Les anti-H2 parmi les autres thérapeutiques	67

DEUXIEME PARTIE :

ENQUETE SUR LA DELIVRANCE DES ANTIHISTAMINIQUES H2 "SWITCHES" DANS LA REGION GRENOBLOISE

INTRODUCTION

CHAPITRE 1 : MATERIEL ET METHODE

1. LA PREPARATION DE L'ENQUETE	76
1.1. Objectifs de l'enquête	76
1.2. Choix de STOMEDINE®	77
1.3. Détermination du portrait-type de l'enquêteur/patient fictif	79
1.4. Construction de la grille d'évaluation	81
1.4.1. Elaboration de l'arbre décisionnel	81
1.4.2. Elaboration de la grille d'évaluation	86
1.4.3. Test auprès d'étudiants	86
1.4.4. Validation de la grille d'évaluation	87
1.5. Détermination de l'échantillon	87

1.6. <u>Plan de financement</u>	88
1.7. <u>Pré-enquête</u>	89
2. <u>L'ENQUETE</u>	89
3. <u>L'ANALYSE DE L'ENQUETE</u>	91
CHAPITRE 2 : RESULTATS	94
A - RESULTATS PAR RUBRIQUE	95
B – RESULTATS PAR FORMULE	116
1. <u>Liste des formules et résultats</u>	116
2. <u>Calcul des Chi²</u>	118
CHAPITRE 3 : DISCUSSION	121
1. DISCUSSION DE LA METHODOLOGIE	122
2. ANALYSE DES RESULTATS DE L'ENQUETE	127
2.1. <u>RESULTATS PAR RUBRIQUE</u>	127
2.1.1. <u>Identification</u>	127
2.1.2. <u>Recherches</u>	131
2.1.3. <u>Décision</u>	135
2.1.4. <u>Conseils</u>	136
2.2. <u>RESULTATS PAR FORMULE</u>	139
3. REFLEXION POUR UNE AMELIORATION DE L'ACTE PHARMACEUTIQUE	142
3.1. <u>POURQUOI S'AMELIORER ?</u>	142
3.2. <u>COMMENT S'AMELIORER ?</u>	145
3.3. <u>SYNTHESE ET AVENIR</u>	153
CONCLUSION	156
BIBLIOGRAPHIE	159
ANNEXES	169

INTRODUCTION

Le monde de l'officine est en perpétuel mouvement : chaque année de nouveaux changements ont lieu.

Dernièrement, un événement s'est produit dans le domaine de la médication officinale : l'arrivée des switches. Il s'agit de médicaments qui, par le biais d'une dose d'exonération, passent du statut de médicaments de prescription au statut de médicaments d'automédication.

Après des débuts timides, leur développement s'est réellement amorcé en 1996, date à laquelle sont apparus sur le marché français deux switches d'antihistaminiques H2 : PEPCIDAC® (famotidine) et STOMEDINE® (cimétidine).

Que représentent exactement les switches et quels sont leurs intérêts ?

Qu'en est-il des deux switches d'antihistaminiques H2 ?

Comment l'équipe officinale aborde-t-elle la délivrance de ces médicaments non dépourvus de risques ?

Toutes les précautions nécessaires à une bonne délivrance sont-elles respectées ?

En somme, les antihistaminiques H2 « switchés » (ou délistés) représentent-ils une opportunité ou un danger potentiel pour le pharmacien et le consommateur ?

Dans une première partie, nous nous intéresserons au phénomène du switching (changement de statut), et plus particulièrement au switching des antihistaminiques H2 ainsi qu'à la pharmacologie de ces médicaments.

Ensuite, dans une deuxième partie, nous exposerons l'enquête que nous avons réalisée sur la délivrance des antihistaminiques « switchés » dans les officines de la région grenobloise, afin d'évaluer les pratiques professionnelles des officinaux dans ce contexte particulier.

Cette enquête servira de base à une réflexion sur les pratiques professionnelles observées actuellement dans le cadre de la médication officinale et, le cas échéant, sur les moyens de les optimiser pour assurer un acte pharmaceutique de qualité.

PREMIERE PARTIE

LE SWITCHING DES ANTIHISTAMINIQUES H2

CHAPITRE 1

L'ESSOR DES SWITCHES DANS LA MEDICATION OFFICINALE

1. DEFINITIONS

1.1. L'automédication et la médication officinale

L'automédication correspond à l'utilisation par une personne, de sa propre initiative, d'une spécialité avec A.M.M. (Autorisation de Mise sur le Marché), sans recours à la prescription médicale et avec éventuellement le concours du pharmacien. [1]

On peut définir le médicament d'automédication comme satisfaisant à trois critères [2] :

- il contient des principes actifs au rapport efficacité/sécurité très favorable ;
- il utilise des substances très largement employées depuis de nombreuses années ayant un bon profil de pharmacovigilance ;
- les informations portées sur le conditionnement doivent fournir toutes les indications nécessaires au bon usage du produit.

Pour désigner les médicaments d'automédication, les termes « médicament familial », « médicament conseil » et « médicament grand public » (si le médicament possède en effet un visa grand public lui autorisant la publicité) sont aussi utilisés.

Depuis quelques années, pour évoquer l'automédication, la profession parle également de « médication officinale », remplaçant peu à peu la formule « médication familiale » dont la signification est ambiguë.

Le 1^{er} juin 1994, l'Académie Nationale de Pharmacie a défini la médication officinale : « Cette expression désigne l'ensemble des moyens, médicamenteux ou autres, non soumis aux règles de prescription obligatoire, proposés par le pharmacien d'officine à des patients venus faire appel à sa compétence scientifique ».

Pour Jean Parrot, président national de l'Ordre des Pharmaciens, la médication officinale est une expression intéressante car elle recouvre à la fois le médicament, le lieu de sa dispensation et l'acte pharmaceutique. [3]

Au cours de la même séance, l'Académie rejetait deux expressions :

- « médicaments éthiques » : utilisée pour désigner les médicaments de prescription, ils laisseraient sous-entendre que les médicaments obtenus sans prescription médicale le seraient moins. Pour la même raison, l'expression « médicaments semi-éthiques », employée pour les médicaments vignettés en vente libre, est à éviter.
- « médicaments OTC » : utilisée pour parler des médicaments-conseils, cette expression anglo-saxonne signifie médicaments Over The Counter soit littéralement « par-dessus le comptoir », c'est-à-dire accessibles pour le client. Or si cette appellation correspond aux médicaments-conseils de la Grande-Bretagne et des Etats-Unis, elle ne convient pas à nos médicaments-conseils car la législation française interdit l'accessibilité des médicaments aux clients.

1.2. Les switches

Switch est un terme anglo-saxon qui signifie, au sens littéral, « changement », « revirement », « transfert », « report »...

En France, il est employé dans différents cas de figures. On distingue en fait trois grands types de switch [4] :

- Le premier, qui est aussi le plus courant, consiste en la libération d'un principe actif, c'est-à-dire le changement de statut d'un médicament en le faisant passer du statut de médicament de prescription (car contenant une ou plusieurs substances appartenant à la liste I ou II des substances vénéneuses) à celui de médicament de vente directe, acheté par le consommateur sans ordonnance, c'est-à-dire médicament d'automédication. [5]

On parle également de sortie de liste, de délistage ou encore de glissement (sous-entendu vers l'automédication).

Si les termes switch ou encore switching sont employés pour évoquer le changement de statut, le switch peut également désigner le médicament délisté lui-même (pluriel : switches).

Dans ce cas, le switch est défini comme un principe actif qui, inscrit sur la liste I ou II et délivré exclusivement une prescription médicale, est disponible à dose exonérée avec une présentation et des indications adaptées au conseil du pharmacien pour une automédication contrôlée. [6]

- Le deuxième type de switch correspond au déremboursement d'un produit, qu'il soit imposé ou volontaire.

Ceci est souvent lié au cas de figure cité précédemment dans la mesure où le passage d'un médicament dans le domaine de l'automédication s'accompagne régulièrement d'un déremboursement.

- Enfin, à ces deux types de switch, il convient d'ajouter celui de la distribution, c'est-à-dire le passage d'un produit de la pharmacie à la grande distribution avec « perte » d'A.M.M. Le cas de LACTACYD® en est une illustration récente.

Dans la suite de ce travail, nous entendrons par switch un produit délisté et, la plupart du temps, déremboursé.

2. LE MARCHE DE LA MEDICATION OFFICINALE

Le marché de la médication officinale regroupe, en France, plusieurs sortes de produits [5] :

- les produits remboursables (ou « vignettés ») que l'on peut se procurer sans ordonnance, car hors liste, non portés au remboursement puisque non prescrits (appelés abusivement « semi-éthiques ») ;
- les produits non remboursables (ou « non vignettés »), que l'on peut classer en deux sous-catégories :

- Les produits conseils, pour lesquels le laboratoire a choisi une stratégie de communication auprès du pharmacien d'officine ;
- Les produits grand public, autorisant à s'adresser directement au consommateur, le plus souvent au travers des grands médias.

Pour apprécier le marché de l'automédication par rapport au marché pharmaceutique global, IMS procède au calcul suivant [2] :

$$\text{Automédication} = (\text{NR, non listés}) + (\text{R, non listés}) - (\text{médicaments prescrits})$$

NR = non remboursés

R = remboursés

Au sein du marché pharmaceutique, le marché de l'automédication, au premier semestre 1997, occupe encore une place modeste, comme l'illustre le tableau suivant (d'après les statistiques GERS (Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques) et Pharmastat) [7] :

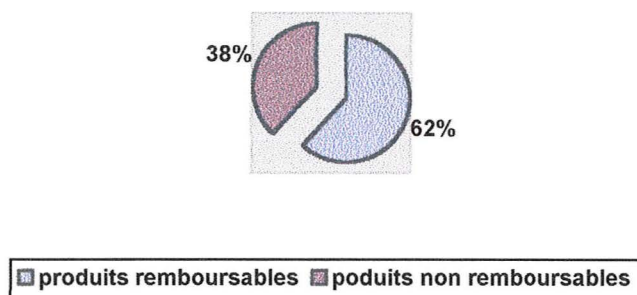
Tableau I :
Répartition des ventes de médicaments TTC

	Pourcentage du chiffre d'affaires médicaments TTC
Vignetté 100 % prescrit	1 %
Vignetté 65 % prescrit	75 %
Vignetté 35 % prescrit	16 %
Non remboursé prescrit	3 %
Vignetté non prescrit	2 %
Non remboursé non prescrit	4 %

Les médicaments vendus hors ordonnance représentent 6 % du chiffre d'affaires médicaments TTC.

Exprimé en unités, le marché de l'automédication se chiffrait, en 1996, à 809 millions d'unités ventilées en deux groupes : 1/3 de produits non remboursables et 2/3 de produits remboursables [2] :

Schéma 1 :
Marché de l'automédication : 809 millions d'unités (en 1996)



En dépit de prédictions régulièrement optimistes, le marché de la médication officinale en France stagne de façon déconcertante.

Plusieurs freins au développement de ce marché ont été mis en évidence [8] :

- **Le premier frein : les habitudes culturelles.**

Depuis 50 ans en effet, l'habitude est prise de s'en remettre au médecin et à sa prescription dans un cadre collectif de prise en charge par la Sécurité Sociale, que ce soit pour des maladies graves ou bénignes.

Ces habitudes perdurent car le principe de la prescription et du remboursement est perçu comme un dû, en contrepartie des cotisations mensuelles.

De plus, la présence d'une vignette et/ou l'acte de prescription apparaissent comme une caution supplémentaire pour le patient.

En corollaire, beaucoup de patients considèrent les médicaments « en vente libre » comme des produits de moindre valeur, c'est-à-dire moins efficaces.

- **Le deuxième frein : le différentiel de prix.**

Il existe en effet entre les spécialités vignettées dont le prix est administré, donc faible en France, et les spécialités sans vignette un différentiel de prix pouvant être important (souvent du simple au double pour la même molécule) habituellement mal perçu car mal compris par les patients.

- **Le troisième frein : l'arbitrage économico-sanitaire.**

Les Pouvoirs Publics français se trouvent confrontés à un dilemme : d'un côté les difficultés économiques de notre Sécurité Sociale incitent à une évolution vers une responsabilisation et une auto-prise en charge des patients consommateurs et, d'un autre côté, l'automédication est clairement connotée à un risque de mésusage du médicament, inacceptable en terme de santé publique.

De fait, la France présente un certain retard en matière de libération de principes actifs.

De même, certains laboratoires ont parfois une attitude ambivalente : ils souhaitent d'une part que la France déliste rapidement les mêmes molécules que les autres pays européens et, d'autre part, ils sont hostiles à tout déremboursement autoritaire, perçu comme une sanction, qui ôte à leurs produits l'aura conférée par la vignette.

Ainsi, cet environnement confus joue en défaveur du développement de la médication officinale.

3. L'ERE DES SWITCHES

Depuis quelques années, en suivant l'exemple de ses voisins européens, la France a amorcé une politique de délistage de principes actifs.

L'adoption de cette politique repose sur les multiples intérêts qu'elle offre aux différents partenaires de la santé publique.

En effet, le développement de switches est intéressant pour :

a) La Sécurité Sociale

Avec 52 milliards de déficit, la Sécurité Sociale ne peut plus fonctionner sur le même système et doit reconsidérer les pathologies prises en charge.

Aussi le délistage de molécules destinées aux pathologies bénignes est-il intéressant pour la Sécurité Sociale qui peut de ce fait économiser les frais des consultations médicales et des médicaments prescrits pour ces pathologies.

D'une manière plus générale, une estimation des économies découlant d'une politique de large incitation à un recours au médicament familial (switches, publicité...) a été réalisée en 1992 [9] :

Un accroissement de 10 % des actes d'achat de médicaments familiaux devaient entraîner, à l'époque, une économie de 2,1 milliards de francs par an pour la Sécurité Sociale, sans tenir compte des indemnités d'arrêts de travail économisées et des assurances complémentaires estimées à 1,3 milliard de francs par an.

En cas d'affections bénignes, il devait découler également des prescriptions de médicaments non remboursables et une ordonnance de ce type sur dix prescriptions devait dégager une économie de 1,5 milliard de francs.

b) Le pharmacien d'officine

Les switches permettent à l'officinal de disposer, dans le domaine des médicaments-conseils, de molécules particulièrement efficaces, ce qui crédibilise (si besoin est) le conseil du pharmacien.

D'autre part, les switches n'étant pas totalement dénués de risques quant à leur emploi, le pharmacien doit observer, avant leur délivrance, un certain nombre d'étapes : questions sur la symptomatologie, recherche de signes alarmants, conseils sur la posologie, la durée du traitement, mises en garde particulières...etc.

Ceci contribue à faire de l'acte conseil un acte pharmaceutique noble et valorisant pour le pharmacien d'officine.

Enfin, d'un point de vue économique, le décollage du marché de l'automédication par le biais des switches intéresse les pharmaciens d'officine dont la situation économique est parfois délicate.

c) Le patient / consommateur

Le niveau de vie socio-professionnelle augmente et le consommateur actuel, chaque jour mieux documenté (émissions télévisées (Santé à la Une...), presse grand public

(Top Santé, Santé Magazine...), Dictionnaire VIDAL du Particulier, Le Giroud/Hagège...), manifeste un désir de plus en plus vif de se prendre en charge.

Une part croissante de la population ne se tourne plus systématiquement vers le médecin et souhaite gérer sa santé, du moins pour les petites pathologies.

Les switches donnent un écho favorable à ce souhait puisque le consommateur est satisfait de trouver à sa disposition, avec l'aide du pharmacien, des principes actifs efficaces.

d) Le médecin

Avec le développement des switches, le médecin voit certaines pathologies bénignes prises en charge par le duo patient-pharmacien. Son cabinet est alors « libéré » des petits maux et, de cette façon, il dispose de plus de temps pour se consacrer aux pathologies plus importantes et au suivi de ses patients.

D'autre part, les frais qu'aurait engendrés la prise en charge de ces patients sont économisés et ainsi le budget alloué à chaque médecin moins vite épuisé.

e) Les laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires préfèrent, d'une manière générale, produire des médicaments de prescription et remboursés car ceci leur assure une certaine stabilité ainsi qu'une respectabilité par rapport aux médicaments familiaux non remboursés pour lesquels la concurrence est très rude.

Cependant, les médicaments de prescription finissent par tomber dans le domaine public à l'expiration du brevet et sont de fait exposés à la concurrence des génériques.

Une autre issue est aussi possible : le déremboursement.

Dans un cas comme dans l'autre, le switch devient un moyen de sortie honorable, permettant un allongement de vie du produit après l'expiration du brevet ou le déremboursement.

Ainsi les laboratoires ont un grand intérêt à « préparer » des switches, ce qui fait dire à Fabrice Costello de Global-ISG Consultants : « *Au laboratoire de choisir entre un*

« switch contraint en réaction à ... » et un « switch planifié en prévision de... » . La véritable question qu'il doit se poser n'est pas de savoir combien un switch va coûter, mais combien cela va coûter de ne pas le faire. » [6]

4. PLACE DES SWITCHES EN FRANCE ET EN EUROPE

Le phénomène du switching trouve son origine en 1985, aux Etats-Unis, avec l'ibuprofène : plutôt que d'affronter la concurrence des génériques lors de l'expiration de son brevet, le laboratoire BOOTS a préféré lancer l'ibuprofène en produit d'automédication, à dose exonérée et avec un conditionnement inférieur à la présentation de prescription (20 comprimés de 200 mg, soit 4 g au total). [5]

Avec ses premiers exemples, la France fait figure de retardataire par rapport aux pays anglo-saxons. Le premier switch fut en effet réalisé en 1992, toujours par le laboratoire BOOTS, avec le lancement de NUROFEN®, bientôt concurrencé par GELUFENE®, TIBURON®, ERGIX® et ORALFENE®.

Peu de temps après, deux autres switches ont vu le jour : le lopéramide (de IMODIUM® à IMOSSEL®) en 1992 et le miconazole (de DAKTARIN® à BRITANE®) en 1993.

A présent, la liste des switches en France s'est allongée et englobe les médicaments suivants :

- aciclovir ACTIVIR® (crème)
- cimétidine STOMEDINE® (comprimés effervescents)
- diclofénac VOLTARENE Emulgel® (gel)
- éconazole FURAZANOL® (crème, émulsion fluide)
- famotidine PEPCIDAC® (comprimés à avaler, à croquer)
- nicotine NICORETTE® (gommes)
- sucralfate ULCAR® (comprimés à avaler, suspension buvable)

Malgré ce développement, la France accuse encore un retard certain par rapport à nos voisins européens : le nombre de switches en France (ainsi qu'en Espagne) était encore, en juin 1996, le plus faible d'Europe.

Les différents switches en Europe sont développés en annexe (voir ANNEXE 1).

Cependant, pour Hugues Lanrezac, président de l'A.E.S.G.P. (Association Européenne des producteurs de Spécialités Grand public), le délistage de médicaments en France, entré de plain-pied dans une phase active, va s'accélérer sous l'impulsion d'une volonté politique nationale manifeste en faveur des switches mais aussi de l'harmonisation européenne. Il rappelle ainsi que : « Le délistage, par le biais d'un système de reconnaissance mutuelle de ces médicaments, applicable aux 24 pays membres, est l'un des cinq axes stratégiques de l'A.E.S.G.P. » [6]

C'est pourquoi de nombreux switches devraient apparaître prochainement sur notre territoire (voir ANNEXE 2 : Liste des DCI susceptibles d'être « switchées » en France (sous certaines formes)).

Cette liste, qui ne compte pas moins de 67 présentations de DCI, regroupe les médicaments disponibles librement dans au moins un pays européen.

5. PROCEDURE POUR OBTENIR UN SWITCH

La première étape à respecter par le laboratoire désirant délister une molécule est de prendre en considération l'avis aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments d'automédication (extraits du Bulletin Officiel n° 91-9 bis) qui indique que [5] :

« Les spécialités d'automédication sont des spécialités pharmaceutiques telles qu'elles sont définies à l'article L.601 CSP. Elles sont prévues et conçues pour être utilisées sans l'intervention d'un médecin pour le diagnostic, la prescription ou la surveillance du traitement, au besoin avec le conseil du pharmacien.

Contrairement aux spécialités destinées à la prescription, ces médicaments peuvent faire l'objet d'une publicité grand public.

(Pour bénéficier des conditions d'A.M.M. précisées ci-après), elles doivent satisfaire aux conditions suivantes :

- vente sans ordonnance ;

- indications limitées aux situations où l'absence d'avis médical ne fait courir aucun risque (ni du fait d'un éventuel retard de diagnostic, ni du fait d'un éventuel retard de traitement) ;
- choix de substances ayant un rapport efficacité/sécurité très favorable ;
- conditionnement adapté à l'indication et à la durée prévue du traitement ;
- information permettant au consommateur de juger de l'opportunité du traitement, de comprendre les bonnes modalités d'administration et de connaître les signes dont la survenue doit inciter à demander l'avis d'un médecin ;
- et par ailleurs, absence de remboursement.

Lorsque le laboratoire a pris connaissance et a respecté les conditions citées ci-dessus, il doit constituer un dossier qu'il proposera à l'Agence du Médicament.

Ce dossier réunira [10] :

- les motivations de la demande ;
- les données nationales, européennes et internationales du produit ;
- les données de pharmacovigilance. Pour mettre en évidence un rapport efficacité/sécurité très favorable, les données de pharmacovigilance doivent faire état d'une mise sur le marché ancienne (sauf cas exceptionnel) et de l'absence d'effets indésirables fréquents ou graves. Il peut être tenu compte de l'expérience acquise dans les pays étrangers s'ils disposent d'un système de pharmacovigilance efficace. [5]

Ce dossier sera transmis simultanément à la Commission de Pharmacovigilance, qui confirme les données fournies, et à la Commission d'A.M.M., qui seule donne un avis réglementaire.

Finalement, statuant sur l'avis de la Commission d'A.M.M., le directeur de l'Agence du Médicament prend la décision de délistier ou de ne pas délistier le principe actif.

Dans le cas où des modifications des exonérations se présentent, l'Agence consulte en dernier ressort l'Académie Nationale de Pharmacie.

Le délai moyen d'obtention de l'A.M.M. modifiée est de trois à quatre mois.

Il est à noter que le délistage d'un principe actif à une dose donnée entraîne le délistage de toutes les spécialités qui contiennent ce principe actif à des doses équivalentes. [10]

6. CAS DE PEPCIDAC® ET DE STOMEDINE®

En 1996, les laboratoires J.P. MARTIN / JOHNSON&JOHNSON / MSD et SMITHKLINE BEECHAM ont respectivement sortis sur le marché pharmaceutique français les spécialités PEPCIDAC® (avril 1996) et STOMEDINE® (mai 1996, dix jours après leur concurrent).

Ces spécialités contiennent des antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine (anti-H2) à doses exonérées et répondent aux différents critères exigés pour les switches.

PEPCIDAC® renferme de la famotidine en comprimés à avaler dosés à 10 mg.

Le conditionnement limite à 12 le nombre de comprimés, c'est-à-dire 120 mg de famotidine au total.

Depuis septembre 1997, PEPCIDAC® existe également sous forme de comprimés à croquer, se déclinant en deux conditionnements : boîtes de 2 ou 12 comprimés.

STOMEDINE® contient de la cimétidine présentée sous forme de comprimés effervescents dosés à 200 mg.

La boîte contient 10 comprimés et donc 2 g de cimétidine au total.

Le dossier technique constitué par le laboratoire SMITHKLINE BEECHAM pour l'obtention de l'exonération de la cimétidine s'appuie tout particulièrement sur des données de pharmacovigilance qui précisent que la cimétidine bénéficie [11] :

- d'un grand recul de commercialisation (depuis 1976) ;
- d'un nombre cumulé d'utilisateurs important (60 millions) ;

- d'une commercialisation dans plus de 100 pays, avec une variété de situations d'utilisation ;
- d'études de « post marketing surveillance » portant sur plus de 200 000 utilisateurs et en faveur de la cimétidine ;
- d'une expérience danoise positive en terme de sécurité d'utilisation (la cimétidine a été commercialisée en automédication au Danemark 5 ans avant sa commercialisation en France). [12]

Le laboratoire J.P. MARTIN / JOHNSON&JOHNSON / MSD ayant refusé de nous faire parvenir de la documentation concernant PEPCIDAC® nous ne pouvons développer les points mis en avant par le fabricant pour obtenir ce switch.

Ces médicaments ont obtenu un visa Grand Public, ce qui les autorise à faire de la publicité auprès des consommateurs et les classe parmi les médicaments Grand Public.

Comme tous les médicaments de ce type, ils ne sont pas pris en charge par la Sécurité Sociale et chaque pharmacien est libre de fixer le prix qui lui convient.

Sommairement, le tableau suivant, effectué à partir des notices de PEPCIDAC® et de STOMEDINE®, indique les caractéristiques de ces deux spécialités.

Ces informations seront reprises et détaillées dans le chapitre suivant.

Tableau II :
Résumé des caractéristiques de PEPCIDAC® et de STOMEDINE®
(à partir des notices)

	PEPCIDAC®	STOMEDINE®
Composition	- Famotidine 10 mg	- Cimétidine 200 mg - Citrates 1,8g
Présentation	- 12 comprimés à avaler - 2 ou 12 comprimés à croquer	- 10 comprimés effervescents
Indications	- brûlures d'estomac (excès d'acidité gastrique) - remontées ou renvois acides (pyrosis) - aigreurs d'estomac	
Contre-indications	- enfants de moins de 15 ans - allergie - grossesse ou allaitement - phénylcétonurie (cimétidine)	
Interactions médicamenteuses	- pas d'interférence avec les antiacides (<i>controversé</i>)	- phénytoïne - certains médicaments métabolisés par le foie - antiacides
Posologie et durée de traitement	- 1 comprimé 1 h. avant les repas et si besoin au moment des crises douloureuses, sans dépasser 2 cp / j Maximum 2 semaines d'utilisation	- 1 comprimé au moment des crises douloureuses, sans dépasser 2 cp / j Maximum 5 jours d'utilisation

CHAPITRE 2

LA SECRETION ACIDE GASTRIQUE

ET

LA PHARMACOLOGIE DES ANTIHISTAMINIQUES H2

1. L'ESTOMAC ET LE SUC GASTRIQUE

1.1. Fonction de l'estomac

L'estomac est un organe essentiel à la digestion.

Il intervient par une action mécanique d'une part (broyage, brassage, lubrification et progression du bol alimentaire), et par une action chimique d'autre part (sécrétion du suc gastrique).

1.2. Anatomie de l'estomac

D'un point de vue anatomique, l'estomac correspond à une partie dilatée du tube digestif, en forme de J, faisant suite à l'œsophage, par l'intermédiaire du cardia, et se continuant par le duodénum, à travers l'orifice pylorique.

Il est composé d'une partie supérieure gauche volumineuse appelée fundus ou grosse tubérosité, à laquelle fait suite le corps, puis la partie pylorique qui se termine par l'antrum pylorique.[13]

1.3. Histologie de la paroi gastrique

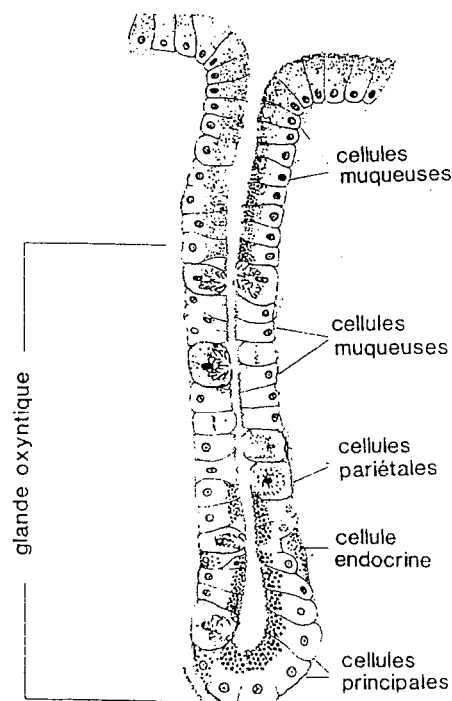
La paroi de l'estomac est formée des mêmes tuniques de base que le reste du tube digestif, mais elles comportent quelques différences. Lorsque l'estomac est vide, la muqueuse présente de grands replis visibles à l'œil nu appelés plissements gastriques. L'examen microscopique de la muqueuse révèle un épithélium formé d'une seule couche de cellules muqueuses présentant de nombreuses invaginations se prolongeant jusqu'au chorion : les cryptes gastriques au fond desquelles s'ouvrent les glandes gastriques. [14]

Plusieurs sortes de cellules sécrétrices tapissent ces glandes gastriques. Parmi ces cellules, on distingue [14] [15] :

- les cellules principales qui sécrètent les principaux précurseurs d'enzymes gastriques, les pepsinogènes ;
- les cellules muqueuses qui produisent des bicarbonates et du mucus, assurant la protection de la muqueuse gastrique et la lubrification des aliments ;
- les cellules pariétales ou bordantes ou oxyntiques, responsables de la sécrétion de l'acide chlorhydrique, qui intervient dans la conversion des pepsinogènes en pepsines (enzymes actives), et du facteur intrinsèque, jouant un rôle dans l'absorption de la vitamine B12 primordiale dans l'érythropoïèse ;
- les cellules endocrines et paracrines qui sécrètent d'une part des peptides tels que la gastrine, la bombésine ou la somatostatine, et d'autre part des amines telles que l'histamine. La gastrine, la bombésine et l'histamine vont, entre autres actions, stimuler les sécrétions gastrique et pancréatique alors que la somatostatine les inhibent.

Schéma 2 :

Les différentes cellules composant une glande gastrique fundique [15]



(d'après Ito, 1987).

La structure des glandes gastriques varie selon la région de l'estomac considérée [15] :

- Les glandes du fundus sont surtout exocrines et produisent la majeure partie du suc gastrique (eau, acide chlorhydrique, facteur intrinsèque, pepsinogènes et mucus). Elles contiennent aussi quelques cellules endocrines qui libèrent de la somatostatine et de l'histamine à effets locaux (paracrines).
- Les glandes antrales sécrètent de l'eau et du mucus. Elles renferment aussi de nombreuses cellules endocrines libérant des peptides à effet surtout local (somatostatine) ou plus général (gastrine).

1.4. Le suc gastrique

Le suc gastrique, qui joue un rôle majeur dans les processus digestifs, est un liquide incolore et filant à cause du mucus. Il est composé d'eau, d'acide chlorhydrique (HCl), d'enzymes (pepsinogènes, pepsines, lipase gastrique), de glycoprotéines du mucus, de facteur intrinsèque et de protéines du plasma.

Son pH, compris entre 7,0 et 0,8 est d'autant plus bas que le débit sécrétoire du suc est plus élevé. [15]

Le volume sécrété est très variable puisque dans des conditions de jeûne, un litre de suc gastrique est produit environ par jour alors qu'en cas de prise alimentaire normale, la quantité sécrétée peut atteindre 5 litres. [14]

La sécrétion gastrique n'est pas régulière tout au long de la journée : le débit de sécrétion, rythmé par les repas, est soumis à une régulation nerveuse et hormonale. Deux périodes ont pu clairement être mises en évidence :

a) En dehors des repas

Le débit sécrétoire est faible. Il est assuré majoritairement par la sécrétion des cellules muqueuses (sécrétion « alcaline primaire ») : le pH du suc gastrique s'élève vers la neutralité. [15]

b) Au moment des repas

La prise alimentaire déclenche une abondante sécrétion gastrique par augmentation du débit des cellules pariétales (sécrétion « acide primaire »). [15] Cette sécrétion acide atteint un maximum en 2 heures pour s'abaisser en 4 à 5 heures. [16]

On distingue trois phases successives, dites céphalique, gastrique, intestinale [15] :

- La phase céphalique :

Elle se produit alors que les aliments ne sont pas encore dans l'estomac. Elle est déclenchée par la stimulation des récepteurs gustatifs de la bouche (réflexes absolus) ou par la mise en jeu d'afférences conditionnelles (vue, odeurs, sons, associés à la prise de nourriture). Ces informations projetées sur le centre bulbaire mettent en jeu les neurones vagues. La libération d'acétylcholine stimule directement les cellules pariétales et, indirectement, les cellules à gastrine, par stimulation des neurones à bombésine et freinage des cellules à somatostatine. La sécrétion acide débute. Il s'agit donc d'une phase surtout nerveuse, stimulante, transitoire, mais qui peut être puissante : le débit acide sous « repas fictif » atteignant facilement la moitié du débit maximum obtenu par injection de pentagastrine.

- La phase gastrique :

Elle est déclenchée et entretenue par la présence d'aliments dans l'estomac. Ceux-ci agissent par leur nature protéique (libération de gastrine) et par la distension de la cavité gastrique (stimulation de réflexes vago-vagues). De plus, les aliments par leur pouvoir tampon, neutralisent la sécrétion acide pariétale : le pH reste supérieur à 5, si bien que l'inhibition de la libération de gastrine, de même que la stimulation de la libération de somatostatine ne peuvent se produire. Il s'agit donc d'une phase neuro-hormonale, stimulante, puissante, et prolongée qui ne diminuera que par la vidange transpylorique du contenu gastrique.

- La phase intestinale :

Elle correspond à l'extinction de la sécrétion. La vidange du repas de l'estomac vers l'intestin intervient de trois façons. Tout d'abord, elle diminue la sollicitation des récepteurs vagues et des cellules à gastrine antrales. Ensuite, elle diminue le pouvoir

tampon exercé par les aliments dans la lumière gastrique, le pH s'abaisse et la libération de gastrine est inhibée alors que celle de somatostatine est renforcée. Enfin, l'arrivée des aliments sur la muqueuse intestinale provoque la libération des hormones intestinales inhibitrices (sécrétine, glucagon, oxynomoduline, neurotensine, etc...).

2. LA SECRETION ACIDE GASTRIQUE

2.1. Intérêt de son étude

La sécrétion chlorhydropeptidique joue un rôle physiologique non négligeable mais l'intérêt de son étude réside surtout dans le fait qu'elle revêt une importance considérable dans le cadre de la maladie ulcéreuse.

Le rôle pathogénique majeur de cette acidité gastrique est prouvé depuis de nombreuses années. Par son activité protéolytique capable d'altérer la structure du mucus et par sa forte concentration en ions H^+ susceptibles de rétrodiffuser vers le compartiment vasculaire, cette sécrétion représente, en effet, un milieu potentiellement corrosif pour la muqueuse gastroduodénale. Quelle en soit la cause primaire ou un facteur secondaire de complication, elle est considérée comme la principale cible pharmacologique dans le traitement de la maladie ulcéreuse [17] et des autres pathologies relatives à l'acidité gastrique.

Des recherches actives ont été effectuées sur les mécanismes de transport de l'ion H^+ dans la cellule pariétale et ont permis d'aboutir à la découverte des inhibiteurs spécifiques de la sécrétion acide. Le remarquable progrès représenté par cette découverte s'est poursuivi par le développement de principes actifs de plus en plus efficaces au cours de ces vingt dernières années.

2.2. Rôle physiologique

Physiologiquement, la sécrétion de l'acide chlorhydrique de l'estomac a plusieurs intérêts.

Tout d'abord, elle active les pepsinogènes en pepsines qui sont les enzymes protéolytiques majeures du suc gastrique.

Ensuite, elle dénature les protéines de l'alimentation en détruisant les structures secondaires et tertiaires, ce qui les rend plus sensibles à l'action des enzymes protéolytiques.

D'autre part, cette sécrétion acide tue les micro-organismes avalés ce qui permet d'obtenir une stérilisation du bol alimentaire et sélectionne les bactéries de la flore gastrique, c'est-à-dire contrôle la composition de cette flore. [18]

Enfin, l'acide gastrique régule la sécrétion duodénale et transforme le fer ferrique en fer ferreux, plus assimilable par la paroi digestive.

2.3. Mécanisme de la sécrétion acide gastrique

La sécrétion acide gastrique est essentiellement constituée d'une solution d'acide chlorhydrique (HCl) dont la concentration «primaire», c'est-à-dire avant dilution et neutralisation partielle par les autres constituants du suc gastrique, notamment les bicarbonates, est de l'ordre de 145 mM/l. Cette valeur correspond à un pH de 0,8 unité, soit un gradient de concentration en ions H^+ de plus d'un million par rapport au sang. A l'évidence, un tel gradient ne peut résulter d'une simple diffusion des ions à travers l'épithélium gastrique mais requiert l'intervention d'un mécanisme actif. [17]

Le mécanisme de sécrétion a été localisé au niveau des cellules pariétales de la région fundique gastrique. Grâce au développement de nouveaux modèles in vitro, nos connaissances à ce sujet ont été portées, ces dernières années, à un niveau moléculaire.

Les cellules pariétales sont situées dans la partie profonde des glandes fundiques. L'estomac humain en renferme environ 10^9 soit 10 % des cellules épithéliales fundiques. Cette population, plus nombreuse chez l'homme que chez la femme, passe par un maximum vers la vingtième année.

Cette cellule pariétale est remarquable pour au moins deux raisons :

- sa richesse en mitochondries, ce qui suggère qu'elle soit capable d'un effort énergétique important ;
- les modifications morphologiques qu'elle subit selon qu'elle est au repos ou en période sécrétoire. [17]

Au repos, la cellule est caractérisée par une membrane apicale simple et un grand nombre de tubulovésicules intracytoplasmiques.

En période sécrétoire, c'est-à-dire à l'état stimulé, on observe la fusion des tubulovésicules avec la membrane apicale. Cela aboutit à la disparition des tubulovésicules et au développement de la membrane apicale qui forme alors des canalicules bordés de microvillosités à l'intérieur de la cellule pariétale. Il en résulte la constitution d'une membrane sécrétoire d'une surface considérable.

Sur la base d'études morphométriques et électrophysiologiques, on peut en effet estimer que l'aire déployée par le canalicule intracellulaire représente au moins dix fois la surface péricellulaire (environ 3 000 μm^2 pour un diamètre moyen de 16 μm), ce qui conduit, pour l'ensemble de l'estomac (10^9 cellules pariétales), à une surface sécrétoire de plusieurs dizaines de m^2 ! [17]

Schéma 3 :
Cellule pariétale au repos [19]

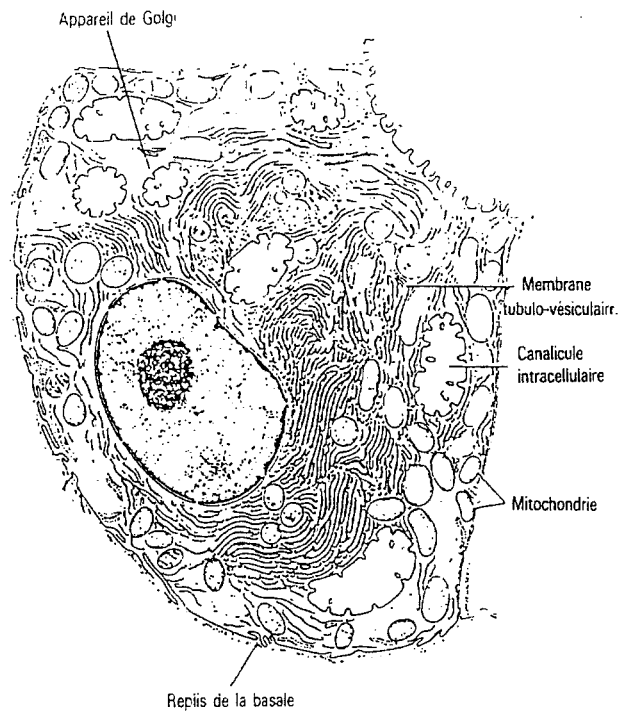
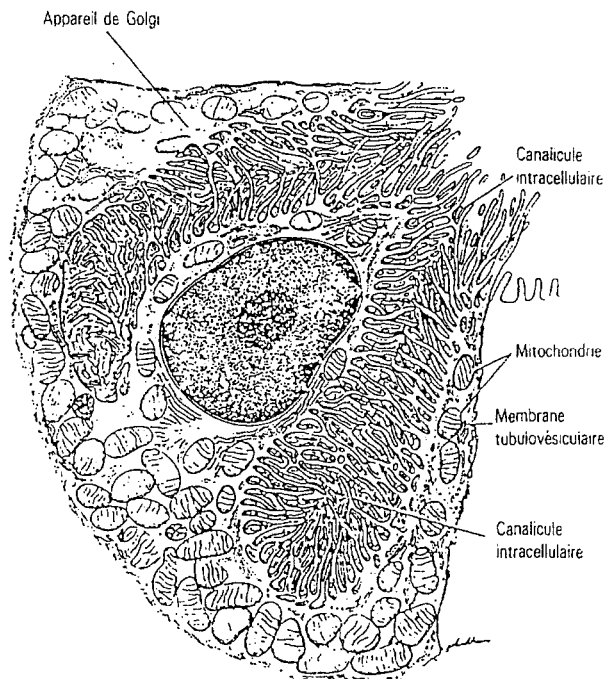


Schéma 4 :
Cellule pariétale en période sécrétoire [19]



Le déploiement des membranes sécrétoires entraîne l'ouverture des canaux K^+ qui laissent sortir cet ion du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire en descendant son gradient de concentration. Les ions K^+ s'accumulent dans la lumière d'autant plus que la présence de très nombreuses microvillosités, ajoutée à la profondeur des cryptes, s'oppose à leur écoulement vers la lumière gastrique.

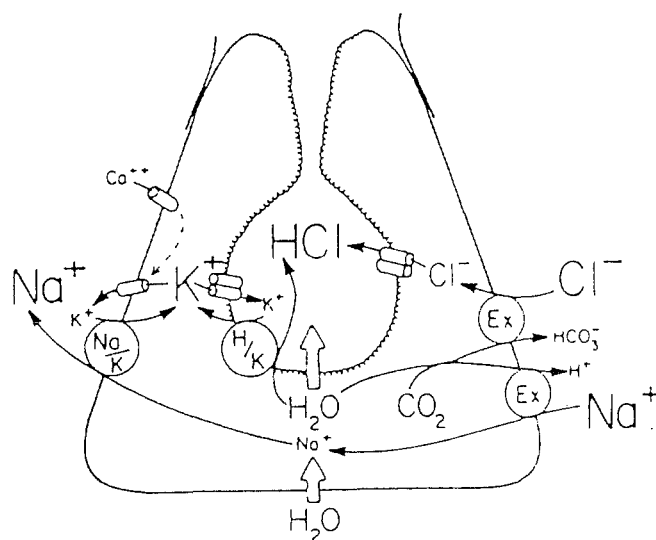
La présence d'une forte concentration en ions K^+ met en route les pompes K^+ / H^+ ATP-dépendantes (l'ATP provenant de la respiration mitochondriale) avec un flux rentrant de K^+ et un flux sortant de H^+ . Ces pompes correspondent à des enzymes découvertes en 1973 par GANSER et FORTE et prennent aussi le nom d'ATPase H^+ / K^+ ou de pompes à protons.

Les protons (H^+) sont accompagnés de chlorures (Cl^-) pour des raisons électriques, et d'eau, pour des raisons osmotiques.

Les échanges baso-latéraux chlorures/bicarbonates, sodium/protons, sodium/potassium complètent l'homéostasie cellulaire. [15]

Ainsi se forme, au niveau cellulaire la composante acide primaire dont la concentration en acide chlorhydrique est remarquablement élevée.

Schéma 5 :
Transports ioniques de la cellule pariétale sécrétante [15]



2.4. Mécanisme de régulation

La cellule pariétale présente, à son pôle basal, un très grand nombre de récepteurs de diverses natures.

La fixation très spécifique de médiateurs, stimulants ou inhibiteurs, sur ces récepteurs permet la transmission de l'information au métabolisme cellulaire. Il en résulte une stimulation ou une inhibition de la sécrétion acide.

Lorsqu'il y a stimulation, un second messenger intervient : AMP cyclique intra-cellulaire ou ion calcium. Celui-ci active l'effecteur terminal de la sécrétion, l'enzyme H^+ / K^+ ATPase, et ceci déclenche la réponse sécrétoire.

A ce jour, plusieurs types de récepteurs ont été décrits :

- Les récepteurs muscariniques M2 ou cholinergiques [15] :

Ils représentent la voie d'arrivée de l'innervation vagale. A ce niveau, le neurone libère de l'acétylcholine qui active les récepteurs M2. Cette activation provoque, par une cascade de réactions, une augmentation de la concentration cytosolique du calcium qui contribue aux translocations transmembranaires et donc au déclenchement de la sécrétion acide.

Ces récepteurs sont le point d'impact privilégié de la commande nerveuse. Ils sont bloqués par l'atropine et la pirenzépine.

- Les récepteurs histaminiques [15] :

Ces récepteurs sont caractérisés par une spécificité de type H2. Leur stimulant naturel est l'histamine libérée in situ par les histaminocytes présents en grand nombre dans la paroi gastrique.

Le récepteur histaminique H2 stimule l'adénylate cyclase par l'intermédiaire d'une protéine Gs. La transduction du signal histaminique se poursuit par l'AMP cyclique.

Il est encore difficile de dire ce qui provoque, dans les conditions physiologiques, la libération de l'histamine par les histaminocytes, c'est-à-dire

de comprendre comment l'histamine s'intègre dans les mécanismes régulateurs généraux.

En revanche, le plein développement de la sécrétion pariétale réclame une coopération de type permissif des différents récepteurs, c'est-à-dire la sollicitation des récepteurs histaminiques.

Ces récepteurs sont bloqués par les antagonistes des récepteurs histaminiques H₂, aussi appelés anti-H₂.

- Les récepteurs gastriniques :

La gastrine est une hormone peptidique élaborée par les cellules endocrines G de l'antrum et accessoirement du duodénum. Sa libération par les cellules G est stimulée par la présence de peptones dans l'estomac ; elle est au contraire inhibée par l'acidité du suc gastrique.

Ce contrôle chimique activateur (peptones) ou inhibiteur (acide) met en jeu, respectivement, des neurones à bombésine (activateurs) et des cellules à somatostatine (inhibitrices).

Il est complété par un contrôle nerveux vagal principalement activateur déclenché par la distension de l'antrum.

La gastrine libérée dans la muqueuse antrale passe dans le sang où sa demi-vie sera très brève. Elle a néanmoins le temps de se rendre au fundus gastrique où elle reconnaît les récepteurs gastriniques du pôle basal des cellules pariétales.

La transduction du signal passe probablement par la voie de l'IP₃ et du calcium.
[15]

Il en résulte une stimulation de la sécrétion d'acide chlorhydrique par la cellule pariétale.

Il n'y a pas, pour l'instant, d'anti-gastrine disponible.

Si l'existence des récepteurs gastriniques a été clairement établie par des expériences de liaison réalisées sur des cellules pariétales isolées, elle est encore contestée par certains. En effet, un récepteur gastrinique localisé plutôt sur une cellule relais libérant de l'histamine (la cellule ECL, par exemple) expliquerait

mieux l'action inhibitrice des inhibiteurs des récepteurs H2 sur la sécrétion acide stimulée par la gastrine.

En fait, la coexistence de ces deux localisations paraît probable.[17]

- Autres récepteurs :

D'autres facteurs trouvent encore des récepteurs sur la cellule pariétale.

Parmi eux, les prostaglandines (PG) et notamment les PGE2 qui inhibent la sécrétion acide probablement par une action directe sur les cellules pariétales (en inhibant l'activation de l'adénylate cyclase par l'intermédiaire d'une protéine Gi) mais aussi par une inhibition de la libération d'histamine dans la muqueuse.

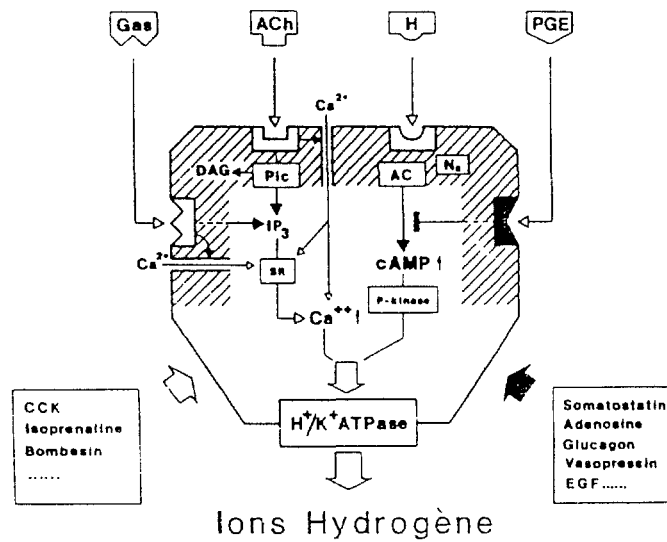
La somatostatine intervient pour inhiber la libération de gastrine, s'opposant en cela à la bombésine qui est stimulante.

Les autres substances intervenant dans la régulation de la sécrétion acide jouent un rôle moins important.

Ces différents facteurs stimulants et inhibiteurs sont résumés sur le schéma 6.

Schéma 6 :

Récepteurs et mécanismes de transduction intra-cellulaire de la cellule pariétale
[15]



Facteurs stimulants : Gas = gastrine ; ACh = acétylcholine ; H = histamine ; CCK = cholécystokinine ; Isoprenaline, Bombésine. Facteurs inhibiteurs : PGE = prostaglandines E ; Somatostatine, Adénosine ; Glucagon ; Vasopressine ; EGF = Epidermal Growth Factor (d'après Bertaccini et Coruzzi, 1988).

3. LES ANTIHISTAMINIQUES H2 (= anti-H2)

3.1. Les différents anti-H2 du marché [20]

Les anti-H2, dénomination abrégée des antagonistes ou inhibiteurs des récepteurs histaminiques H2 ou encore antihistaminiques H2, sont représentés, sur le marché pharmaceutique français, par quatre molécules : cimétidine, ranitidine, famotidine, nizatidine.

D'autres molécules (roxatidine,...) encore à l'étude ne seront pas développées ici.

Les spécialités disponibles en France sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau III :
Les anti-H2 disponibles sur le marché pharmaceutique français.

Principe actif	Année de l'A.M.M.	Nom commercial	Formes et dosages	Laboratoire
Cimétidine	1977 1982 1985 1988 1986 1977	TAGAMET®	- comprimés à avaler à 200 mg (Bte de 50) - comprimés à avaler à 400 mg (Bte de 30) - comprimés à avaler à 800 mg (Bte de 15) - comprimés effervescents à 200 mg (Bte de 60) - comprimés effervescents à 800 mg (Bte de 15) - ampoules injectables IM et IV à 200 mg / 2 ml (Bte de 10)	SmithKline Beecham
	1996	STOMEDINE®	- comprimés effervescents à 200 mg (Bte de 10)	SmithKline Beecham

Ranitidine	1981	AZANTAC®	- comprimés à avaler à 150 mg (Bte de 30)	Glaxo Wellcome
	1986		- comprimés à avaler à 300 mg (Bte de 15)	
	1989		- comprimés effervescents à 150 mg (Bte de 30)	
	1991		- comprimés effervescents à 300 mg (Bte de 15)	
	1992		- granulés effervescents à 150 mg (Bte de 30)	
	1992		- granulés effervescents à 300 mg (Bte de 15)	
	1984		- ampoules injectables dosées à 50 mg / 2 ml (Bte de 5)	
	1983	RANIPLEX®	- comprimés à avaler à 150 mg (Bte de 30)	Fournier SCA
	1988		- comprimés à avaler à 300 mg (Bte de 15)	
	1989		- comprimés effervescents à 150 mg (Bte de 30)	
	1992		- comprimés effervescents à 300 mg (Bte de 15)	
	1992		- granulés effervescents à 150 mg (Bte de 30)	
	1992		- granulés effervescents à 300 mg (Bte de 15)	
	1984		- ampoules injectables dosées à 50 mg / 2 ml (Bte de 5)	
Famotidine	1987	PEPDINE®	- comprimés à avaler à 20 mg (Bte de 30)	Merck Sharp & Dohme- Chibret (MSD)
	1987		- comprimés à avaler à 40 mg (Bte de 15)	
	1989		- poudre pour usage parentéral IV à 20 mg/flacon (usage hospitalier) (Bte de 1 ou 5)	
	1995		- lyophilisats oraux à 20 mg (Bte de 30)	
	1995		- lyophilisats oraux à 40 mg (Bte de 15)	
	1996	PEPCIDAC®	- comprimés à avaler à 10 mg (Bte de 12)	Martin- Johnson & Johnson- MSD
	1997		- comprimés à croquer à 10 mg (Bte de 12 ou de 2)	
Nizatidine	1988	NIZAXID®	- gélules à 150 mg (Bte de 30)	Lilly France SA
	1988		- gélules à 300 mg (Bte de 15)	
	1992		- solution injectable pour perfusion à 100 mg / 4 ml (usage hospitalier) (Bte de 5)	

Toutes les spécialités en caractère simple citées précédemment sont inscrites sur la liste II des substances vénéneuses et, de ce fait, disponibles uniquement sur prescription médicale.

Elles sont, d'autre part, toutes remboursées à 65 % par la Sécurité Sociale.

Les spécialités en caractère gras sont les switches des anti-H₂. Ils contiennent des anti-H₂ à dose exonérée, ce qui leur permet d'être accessibles sans prescription médicale.

Ces spécialités ne sont pas prises en charge par la Sécurité Sociale et leur prix est fixé par chaque pharmacien.

3.2. Structure

Tous les anti-H₂ sont des molécules présentant un noyau hétérocyclique prolongé par une chaîne latérale aliphatique.

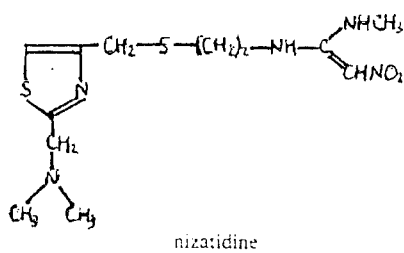
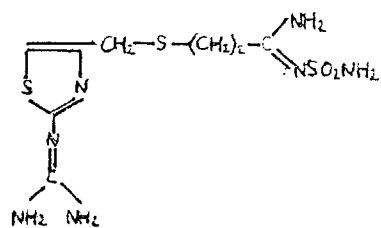
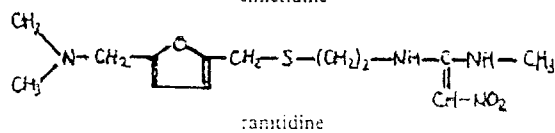
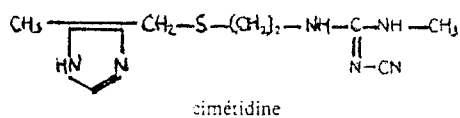
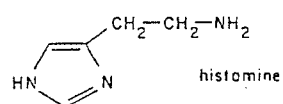
Ils ont une structure chimique suffisamment proche de celle de l'histamine pour être reconnus par le site de fixation mais suffisamment différente pour ne pas être reconnus par le site activateur. [17]

Le noyau imidazole de l'histamine, initialement considéré comme nécessaire à l'activité biologique et présent dans la cimétidine, n'est pas conservé dans les agents les plus récents[21]. La ranitidine comporte un noyau furane alors que la famotidine et la nizatidine présentent dans leur structure un noyau thiazole.

Cette partie cyclique est vraisemblablement déterminante pour la liaison. Ce sont les modifications apportées à son niveau qui ont permis d'améliorer considérablement la puissance d'inhibition. [17]

Schéma 7 :

Structure chimique de l'histamine et des antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine
[22] [23]



3.3. Pharmacocinétique

Les principales données pharmacocinétiques des anti-H2 chez l'homme sain sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau IV :
Principales caractéristiques pharmacocinétiques des anti-H2 [20][22][23]

	Cimétidine	Ranitidine	Famotidine	Nizatidine
Temps pour l'obtention des pics de concentration (h)	1-1,5	1-3	2-4	1-3
Biodisponibilité (%)	63-78	52±13	37-45	70-100
Liaison aux protéines plasmatiques (%)	15-20	15±3	15-20	30-35
Volume de distribution (l)	52,3±10,1	81-131	77-98	84-112
T ½ d'élimination (h)	1,7-2,1	2,1-3,1	1,5-4,5	1,1-1,6
Clairance plasmatique totale (ml/min)	556-652	568-709	400-500	660-850
Clairance rénale (ml/min)	375	489-512	250-450	500
Élimination rénale après IV sur 24 h. (%)	60-96	68,2±7,9	25-60	
Excrétion du produit inchangé (%)				
Rénale	37-41	23-27		> 90
Biliaire	6		25-30	
Fécale	8-10			6
Accumulation dans l'insuffisance hépatique	-	-	-	
Accumulation dans l'insuffisance rénale	+	+	+	+
Passage placentaire	+	+		+
Excrétion lactée	+	+		

3.4. Propriétés pharmacologiques

3.4.1. Effets sur la sécrétion acide gastrique

En bloquant les récepteurs H2 de la cellule pariétale, les anti-H2 inhibent la chaîne métabolique effectrice et la sécrétion acide.

Cette inhibition se produit sur la sécrétion acide basale ou celle qui est stimulée par l'histamine, la pentagastrine, l'insuline, la caféine, le repas fictif ou le repas protéique.

Le degré d'inhibition obtenu est fonction de la dose administrée, de la voie d'administration ainsi que de la nature de l'anti-H₂ administré [22] [23]. Le délai d'inhibition est également variable.

L'effet des anti-H₂ sur le pH intragastrique examiné durant 24 heures, chez le sujet sain et dans diverses situations pathologiques a été largement étudié. Une partie de ces résultats apparaissent dans le schéma 8 et le tableau V [22].

Schéma 8 :

Effet de la ranitidine (150 mg/2 fois/j) et de la cimétidine (400 mg/2 fois/j) sur l'activité H⁺ mesurée pendant 24 h.

574

CHAPITRE 39

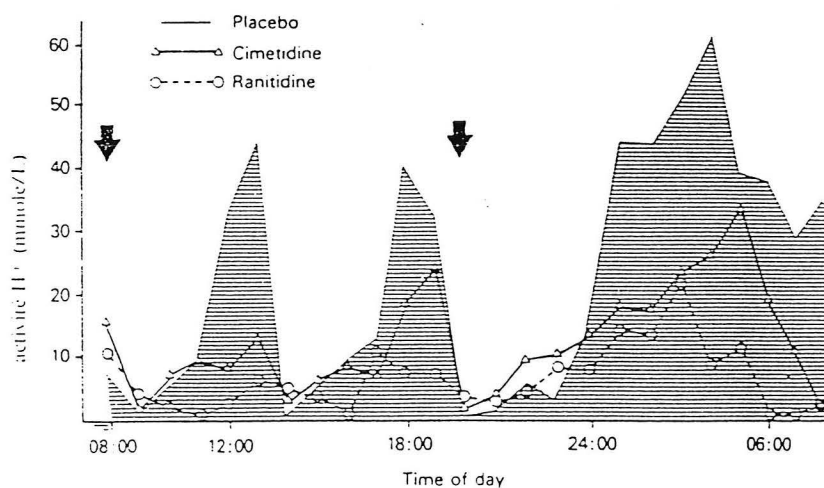


Figure 2. Effet de la ranitidine (150 mg/2 fois par jour) et de la cimétidine (400 mg/2 fois par jour) sur l'activité H⁺ mesurée pendant 24 h.

D'après Damman, H.G. *et al.* (1984). «Effects of histamine H₂ receptor antagonists and other agents on intragastric acidity and acid secretion». In: *Ranitidine therapeutic advances*, edited by J.J. Misiewicz and J.R. Wood, Excerpta Medica, Amsterdam, 126-139. Reproduction de la Figure 5 avec l'autorisation de Excerpta Medica, Amsterdam.

Tableau V :
Effet des anti-H₂ sur l'acidité gastrique [22]

Anti-H ₂	Dose j=jour, n=nocturne	% de réduction de l'activité H ⁺		
		H ⁺ 24 h	H ⁺ nocturne	H ⁺ diurne
Cimétidine	(400 mg × 2) j	36,4 30-36-42-54	40	17
	(800 mg) n	40-51	85	24
Ranitidine	(150 mg × 2) j	57 63-69-72	62-75-81	53
	(300mg) n	56-62-69-74	95,3	55
Famotidine	(40 mg) n	58-67	94,9	32

En caractère normal : valeurs extrêmes

En italique : valeurs moyennes, obtenues par Dammann, H.G. et al. (1984), Galmiche, J.P. et al. (1982), ou Fimmel, C.J. et al. (1985)

Concernant les 2 principes actifs délistés, quelques données plus précises peuvent être apportées :

* l'administration de 200 mg de cimétidine entraîne dès la première heure une chute de l'acidité gastrique basale, l'effet se prolongeant au-delà de 1h.30.

Une dose de 400 mg inhibe la sécrétion acide nocturne pendant environ 8 heures. [20]

Le laboratoire SMITHKLINE BEECHAM annonce une durée d'action de plus de 4 heures pour la prise d'un comprimé de STOMEDINE®.

* Après administration orale de famotidine, le début de l'effet anti-sécrétoire survient en moins d'une heure avec un maximum dose-dépendant survenant en 1 à 3 heures.

Des doses orales uniques de 20 à 40 mg inhibent la sécrétion acide basale nocturne chez tous les sujets. La sécrétion acide gastrique moyenne est inhibée à 86 – 94 % respectivement, pour une période d'au moins 10 heures. [20]

Le laboratoire J.P. MARTIN / JOHNSON & JOHNSON / MSD parle de 9 heures d'efficacité avec un comprimé de PEPCIDAC®.

Parmi les anti-H2 disponibles sur le marché, la famotidine apparaît la plus puissante, la cimétidine la plus faible. [21] [24]

Des études comparatives ont étudié ces deux molécules. Elles montrent que l'inhibition sécrétoire obtenue 2 heures après l'ingestion de famotidine 5 mg (c'est-à-dire la dose d'un demi-comprimé de PEPCIDAC®) est en moyenne de 40 % et que cette inhibition est comparable à celle obtenue par 300 mg de cimétidine (c'est-à-dire 1 comprimé et demi de STOMEDINE®).[25]

3.4.2. Autres effets pharmacologiques

- *Effet sur la sécrétion peptique*

Les anti-H2 réduisent la sécrétion peptique basale et stimulée par l'histamine. Cette réduction du débit peptique est principalement liée à la diminution des volumes.

L'inhibition sécrétoire est moindre pour la pepsine que pour l'acide. [23]

- *Effet sur la sécrétion du facteur intrinsèque*

L'effet inhibiteur des anti-H2 sur la sécrétion du facteur intrinsèque est trop faible pour perturber l'absorption de la vitamine B12. [22]

- *Effet sur la différence de potentiel gastrique (DDP)*

L'étude de la différence de potentiel transépithéliale gastrique permet d'apprécier l'intégrité de la barrière muqueuse gastrique. La chute de la barrière correspond à une altération de la barrière muqueuse.

La cimétidine et la ranitidine préviennent la chute de DDP induite par la prise d'aspirine. [23]

- *Effet sur la flore bactérienne intragastrique*

Du fait de l'élévation du pH intragastrique qu'ils entraînent, les anti-H2, comme tous les anti-sécrétoires, peuvent favoriser le développement bactérien intragastrique en particulier de bactéries nitrates réductases potentiellement générateurs de dérivés N-nitrosés.

Aux doses utilisées en thérapeutique, ni la cimétidine ni la ranitidine ne semblent capables d'induire une élévation suffisamment prolongée du pH pour augmenter

significativement les concentrations en nitrosamines sur 24 heures chez le sujet sain ou l'ulcéreux duodénal. [23]

- *Effet sur la gastrinémie*

Aux doses utilisées en thérapeutique, les anti-H2 ne modifient pas la gastrinémie basale. Par contre, ils induisent une augmentation de la réponse gastrinique intégrée au repas. [22]

- *Effet sur la sécrétion pancréatique*

Les anti-H2 n'ont pas d'effet sur les sécrétions pancréatiques basales ou stimulées. [22]

- *Effet sur la motricité gastro-oesophagienne*

Les anti-H2 n'influencent pas la cinétique d'évacuation gastrique, ni la pression du sphincter inférieur de l'œsophage ; les anti-H2 n'ont pas d'effet durant la période interdigestive, mais ils diminuent légèrement la pression basale post-prandiale du sphincter inférieur de l'œsophage sans toutefois empêcher l'augmentation de la pression de ce sphincter au cours des phases de contractions gastriques. [22]

3.5. Indications et posologies

Concernant ces deux points, il faut distinguer les anti-H2 nécessitant une prescription médicale des anti-H2 disponibles en automédication.

En effet, STOMEDINE® et PEPCIDAC® répondent à des indications limitées et à des posologies plus faibles que celles des anti-H2 sur liste II.

3.5.1. Pour les anti-H2 sur prescription médicale

D'une façon générale, si l'on excepte le cas particulier du syndrome de Zollinger-Ellison, le niveau d'acidité qu'il faut obtenir pour observer un effet thérapeutique n'est pas clairement défini. Il est probablement variable d'une affection à l'autre, d'un patient à l'autre et selon l'objectif thérapeutique fixé (cicatrisation, prévention). [22]

Les trois principales indications des antisécrétoires en général (donc des anti-H2) sont [22] :

- la maladie ulcéreuse gastro-duodénale ;
- le traitement du reflux gastro-oesophagien acide et des oesophagites secondaires ;
- le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

a) La maladie ulcéreuse gastro-duodénale

La maladie ulcéreuse gastro-duodénale se caractérise par une douleur épigastrique, une hématomèse ainsi que par une ulcération (perte de substance), le plus souvent unique, de la muqueuse au niveau de l'estomac ou du duodénum. L'évolution se fait par poussées. [13] [26]

La douleur épigastrique possède des caractéristiques typiques : à type de crampes ou de torsions, elle survient systématiquement quelques heures après chaque repas (fréquemment vers 11h, 17h et au milieu de la nuit), sans rapport avec la qualité ou la quantité de celui-ci, et se calme par la prise d'aliments ou de substances alcalines. Mais parfois, le syndrome peut être atypique (douleur à type de brûlure ou de dyspepsie, localisation aberrante, influence des repas variable...). [26]

L'ulcère à localisation duodénale est le plus fréquent. L'ulcère à localisation gastrique est quatre fois moins fréquent mais pose un problème particulier puisqu'il peut soit être confondu, soit coexister, soit évoluer en un redoutable cancer gastrique. [26]

Pendant des années, bien que d'autres facteurs que la sécrétion acide soient déjà discutés dans la pathogénie de la maladie ulcéreuse, motivant l'étude d'autres voies thérapeutiques, l'inhibition de la sécrétion acide a constitué la principale base du traitement de l'ulcère. [21]

Le but du traitement au cours de la poussée est d'obtenir la sédation des douleurs et l'accélération de la vitesse de cicatrisation. En dehors de la poussée, le but est la prévention des rechutes. [23]

L'indication essentielle des anti-H2 est le traitement de l'ulcère duodéal évolutif dans lequel ils ont fait la preuve de leur efficacité dans de multiples études contrôlées.

Dans cette indication, l'efficacité des anti-H2 sur la cicatrisation est en moyenne comparable, que la dose soit prise le soir au dîner ou répartie en deux prises par jour. [22] [27]

La durée du traitement doit être d'au moins 4 semaines.

En cas de résistance après 12 semaines de traitement, on a le choix entre poursuivre le traitement médical avec des doses d'antisécrétoires plus élevées le soir au coucher ou recourir à un traitement chirurgical. [22]

Dans le traitement de l'ulcère gastrique, l'efficacité des anti-H2 est réelle, mais moins marquée.

Le traitement doit être poursuivi 6 à 8 semaines.

Le risque de méconnaître un cancer gastrique impose la vérification endoscopique de la cicatrisation. [22]

La posologie efficace quotidienne du traitement d'attaque initial est de [20] [22] :

- 800 à 1200 mg pour la cimétidine ;
- 40 mg pour la famotidine ;
- 300 mg pour la nizatidine ;
- 300 mg pour la ranitidine.

Dans la prévention des rechutes (pour l'ulcère duodéal uniquement), la posologie quotidienne conseillée est la moitié de la posologie du traitement d'attaque [20] [22] :

- 400 mg pour la cimétidine ;
- 20 mg pour la famotidine ;
- 150 mg pour la nizatidine ;
- 150 mg pour la ranitidine.

La récente découverte du rôle fondamental joué par la bactérie *Helicobacter pylori* dans le développement de l'ulcère digestif a bouleversé la prise en charge de la maladie.

Le rôle pathogène d'*Helicobacter pylori* dans la maladie ulcéreuse repose sur deux données majeures.

D'une part, il est retrouvé dans l'antrum dans près de 100 % des patients souffrant d'un ulcère duodéal et d'environ trois quart des patients souffrant d'un ulcère gastrique.

D'autre part, il est démontré que l'éradication de ce germe supprime les récurrences ulcéreuses (moins de 5 % à un an) alors que les récurrences sont de l'ordre de 75 % à un an pour l'ulcère duodénal et de 50 % à un an pour l'ulcère gastrique.

Une conférence de consensus a établi qu'une association d'antibiotiques et d'antisécrétoires pendant 7 jours, après preuve endoscopique de la lésion et de l'infection, permet d'éradiquer la bactérie dans plus de 90 % des cas.

En France, le traitement optimal associe l'oméprazole ou le lansoprazole (inhibiteurs de la pompe à protons ou IPP) à deux antibiotiques parmi 3 classes : pénicillines (amoxicilline), imidazolés (métronidazole ou tinidazole) et macrolides (clarithromycine). Cette trithérapie sera suivie par un traitement avec l'IPP seul à la dose usuelle pendant 3 semaines pour l'ulcère duodénal évolutif ou 3 à 5 semaines pour l'ulcère gastrique évolutif.[26] [28] [29]

Cependant, d'autres associations sont également possibles : ranitidine (300 mg 2 fois par jour) associée à clarithromycine et soit métronidazole ou tinidazole, soit tétracycline, pendant 14 jours. [20]

b) Le traitement du reflux gastro-oesophagien et des oesophagites secondaires

Le reflux gastro-oesophagien (appelé RGO) correspond au passage d'une partie du contenu gastrique dans l'oesophage au travers du cardia.

Il existe un reflux gastro-oesophagien physiologique qui survient principalement en période post-prandiale. Il devient pathologique lorsqu'il s'accompagne de symptômes ou provoque des lésions d'oesophagite.

La physiopathologie dépend schématiquement de deux facteurs principaux :

- des troubles moteurs (anomalie du sphincter inférieur de l'oesophage, troubles de la motricité au niveau du corps de l'oesophage, ralentissement de la vidange gastrique) ;
- des facteurs d'agression de la muqueuse oesophagienne par le liquide de reflux.

Le pyrosis est le symptôme le plus évocateur, correspondant à des brûlures rétroxyphoïdiennes à irradiations ascendantes, rétrosternales, accompagnées parfois d'une remontée de liquide brûlant la gorge. Le pyrosis peut être associé à des

régurgitations liquides ou alimentaires. Les brûlures peuvent survenir lors de l'ingestion d'aliments, d'alcool ou de boissons sucrées (odynophagie). Les troubles sont plus fréquents en période post-prandiale ou dans certaines positions favorisant : décubitus dorsal, position penchée en avant ou d'une manière plus générale par toute augmentation de la pression abdominale. [30]

Il existe également des symptômes extra-digestifs dans 2 % des cas environ, d'ordre respiratoire (accès dyspnéiques ou épisodes de toux, notamment nocturnes), ORL (gêne pharyngée, maux de gorge répétés sans cause ORL évidente), avec douleurs pseudo-angineuses, non expliquées par un bilan cardiaque. [16]

Les anti-H2 ont démontré leur efficacité dans le traitement du reflux et des oesophagites par reflux acide, en diminuant l'agression du liquide de reflux vis-à-vis de la muqueuse.

Les doses proposées sont voisines ou supérieures à celles utilisées dans la maladie ulcéreuse.

Pour le traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien, la posologie est de 200 à 600 mg de cimétidine par jour pendant 15 jours au maximum. [20]

Pour le traitement de l'oesophagite, la posologie quotidienne est de [20]:

- 800 à 1600 mg pour la cimétidine pendant 4 à 12 semaines ;
- 40 à 80 mg pour la famotidine pendant 4 à 8 semaines ;
- 300 mg pour la nizatidine pendant 6 à 12 semaines ;
- 300 mg pour la ranitidine pendant 4 à 6 semaines.

Après cicatrisation des lésions, la fréquence des rechutes peut conduire à l'indication d'un traitement préventif. Pour être efficace, celui-ci implique la maintenance de doses quotidiennes d'antisécrétoires voisines de celles qui ont permis d'obtenir la cicatrisation. Il doit être mis en balance avec un traitement chirurgical. [22]

c) Le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

Ce syndrome consiste en un ou plusieurs ulcères graves en relation avec un gastrinome, tumeur sécrétante à gastrine le plus souvent maligne, à localisation fréquemment pancréatique.

L'hypersécrétion gastrique et l'hyperacidité sont massives, les taux de gastrine sérique très élevés et la symptomatologie montre en outre une diarrhée parfois massive, éventuellement accompagnée de stéatorrhée (excrétion fécale de graisses). [26]

Le but du traitement antisécrétoire est ici de réduire l'hypersécrétion acide responsable d'une maladie ulcéreuse sévère et de la diarrhée. Le traitement n'est que symptomatique puisqu'il n'a aucun effet sur le processus tumoral.

Le contrôle de l'hypersécrétion gastrique peut être obtenu avec les doses quotidiennes suivantes :

- jusqu'à 2 g pour la cimétidine ;
- 600 à 1200 mg pour la ranitidine ;
- 80 à 800 mg pour la famotidine.

La nizatidine n'est pas indiquée dans le traitement de ce syndrome.

L'inefficacité des anti-H2 à doses moyennes impose le recours à une association avec la pirenzépine ou à l'oméprazole.

Le traitement antisécrétoire doit être maintenu à la même dose sans discontinuité. [22]

d) Autres indications

D'autres indications, moins courantes, existent pour certains anti-H2.

Ainsi, TAGAMET® en comprimés effervescents à 200 mg est également indiqué dans l'alcalinisation du liquide gastrique dans le but de prévenir la survenue d'un syndrome de Mendelson, en anesthésie obsétricale. [20]

3.5.2. Pour les anti-H2 disponibles en automédication [20] [31] [32] [33]

Pour PEPCIDAC® comme pour STOMEDINE®, les indications thérapeutiques de l'A.M.M. sont libellées différemment selon qu'elles s'adressent au corps médical ou au grand public. (voir annexes 3 et 4)

Ces indications thérapeutiques sont communes aux deux spécialités.

Ainsi, l'indication apparaissant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit VIDAL®, de même que sur les documents destinés à l'information médicale, est formulée de la manière suivante :

« Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien, lorsque les règles hygiéno-diététiques ne se sont pas montrées efficaces ».

Parallèlement, les indications portées sur la notice, le conditionnement ainsi que sur les publicités visant à informer le consommateur, sont libellées ainsi :

« Ce médicament est indiqué dans :

- les brûlures d'estomac (excès d'acidité gastrique)
- les remontées ou renvois acides (pyrosis)
- les aigreurs d'estomac. »

La posologie officiellement recommandée pour PEPCIDAC® est de « 1 comprimé une heure avant les repas, et si besoin, au moment des crises douloureuses sans dépasser 2 comprimés par jour [...]. La durée maximum d'utilisation est limitée à 2 semaines. »

La posologie officiellement recommandée pour STOMEDINE® est de « 1 comprimé au moment des crises douloureuses sans dépasser 2 comprimés par jour. Ne pas dépasser une durée d'utilisation de 5 jours. »

Ces posologies sont retranscrites de façon similaire sur la notice, le conditionnement et les publicités des deux médicaments.

Dans les Résumés des Caractéristiques du Produit, les laboratoires insistent sur la posologie maximale du traitement en ajoutant :

« La posologie maximale par 24 heures est limitée à 20 mg, soit 2 comprimés par jour » (pour PEPCIDAC®)

« La posologie maximale par 24 heures est limitée à 400 mg, soit 2 comprimés par jour » (pour STOMEDINE®)

Il est à noter que STOMEDINE® revendique une action curative vis-à-vis des symptômes, l'action antiacide immédiate des citrates (1,8 g par comprimé) permettant d'attendre l'action de la cimétidine en relais.

De son côté, PEPCIDAC® met en avant une action préventive puisqu'un délai d'une heure environ est nécessaire pour ressentir un soulagement des symptômes.

3.6. Contre-indications [20]

Les anti-H2 sont contre-indiqués dans peu de cas.

Néanmoins, une situation, commune à tous les anti-H2, interdit leur utilisation : il s'agit de l'hypersensibilité à l'un des constituants du médicament. Ceci n'est, bien évidemment, pas spécifique des anti-H2 mais s'applique à tous les médicaments !

L'allaitement est contre-indiqué pour la famotidine et la nizatidine, déconseillé pour la ranitidine et la cimétidine.

L'emploi des anti-H2 est à éviter pendant la grossesse, par mesure de précaution, car la documentation à ce sujet est insuffisante. Toutefois le rapport avantages / éventuel risque thérapeutique est à évaluer pour la cimétidine.

Les spécialités édulcorées à l'aspartam (comprimés effervescents de STOMEDINE®, comprimés et granulés effervescents d'AZANTAC® et RANIPLEX®) sont contre-indiquées en cas de phénylcétonurie.

Par sécurité, pour les anti-H2 exonérés, une contre-indication supplémentaire apparaît : enfant de moins de 15 ans.

3.7. Interactions médicamenteuses

A ce niveau, les anti-H2 se distinguent nettement les uns des autres.

En effet, si la famotidine ne semble pas poser de problème d'incompatibilité avec d'autres médicaments, il n'en n'est rien pour la cimétidine dont l'association avec de nombreux médicaments n'est pas souhaitable ou à surveiller. La ranitidine et la nizatidine, quant à elles, occupent une place non clairement définie en terme d'interactions.

Quoiqu'il en soit, les anti-H2 ont été la cible de très nombreuses études visant à évaluer les interactions médicamenteuses et beaucoup d'analyses ont encore lieu actuellement.

Avant de répertorier les différentes interactions médicamenteuses propres à chaque anti-H2, nous pouvons signaler une interaction commune à tous les anti-H2 administrés par voie orale. Il s'agit des sels, des oxydes et des hydroxydes de magnésium, d'aluminium

et de calcium (topiques gastro-intestinaux) avec lesquels nous observons une diminution de l'absorption digestive de l'anti-H2. Il en découle une précaution d'emploi qui consiste à prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de l'anti-H2 (plus de 2 heures, si possible). [20]

• **la cimétidine**

La cimétidine est, depuis de nombreuses années déjà, connue pour être un inhibiteur du métabolisme hépatique de certains principes actifs en se liant aux cytochromes P 450.

D'autre part, la cimétidine réduit le flux sanguin hépatique.

Ces deux propriétés peuvent modifier l'effet de médicaments pris de façon concomitante à la cimétidine et métabolisés par le foie : les taux plasmatiques sont augmentés et des signes de surdosage peuvent apparaître. [20]

Inversement et plus accessoirement, la cimétidine peut limiter la production de métabolites toxiques réactifs (par exemple pour le paracétamol). [34]

Les cytochromes P 450 rassemblent une famille d'enzymes. Il s'agit d'hémoprotéines, c'est-à-dire renfermant une molécule d'hème, dont la principale fonction est de catalyser une réaction d'oxydation (mono-oxydation) en transférant sur ses substrats un atome d'oxygène préalablement fixé sur le fer héminique. Ces enzymes réalisent ainsi une « fonctionnalisation » (par exemple une hydroxylation) initiale du substrat. Ceci correspond à la phase I du métabolisme des médicaments. Cette opération permet ensuite l'addition d'une molécule polaire (très soluble dans l'eau), comme une molécule d'acide glucuronique, de sulfate ou de glutathion, par des enzymes dits de conjugaison (phase II du métabolisme des médicaments). Le conjugué ainsi obtenu, très soluble dans l'eau, est désormais éliminable dans les urines et/ou la bile.[35]

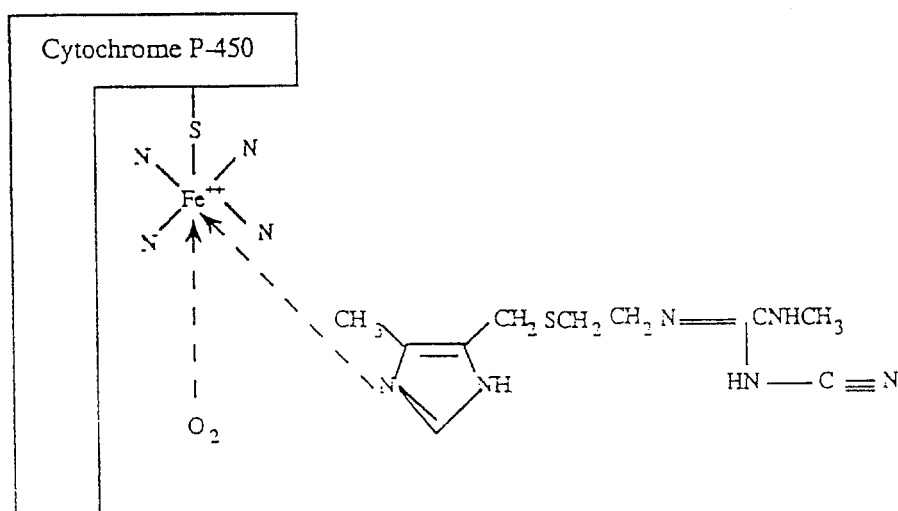
La plupart des tissus expriment des cytochromes P 450 bien que, quantitativement, le foie soit le site principal d'expression de ces enzymes ; nous en trouvons également dans l'intestin, la peau, le rein, le poumon etc. Au niveau du foie, les cytochromes P 450 font partie du système microsomal hépatique, localisé dans la membrane du réticulum endoplasmique lisse de l'hépatocyte. [35] [36]

Le mécanisme d'inhibition du système d'oxydation microsomal par la cimétidine reste imparfaitement élucidé. Cependant, il est maintenant bien établi que la présence d'un noyau imidazole dans cette molécule joue un rôle prédominant. Il est en effet connu que les substances comportant un noyau imidazole, comme le kétoconazole, le métronidazole et le thiabendazole sont des inhibiteurs du système microsomal

d'oxydation. Cette inhibition pourrait être due à la fixation du noyau imidazole sur le fer héminique et ceci entraverait la fixation de l'oxygène, étape précédant l'oxydation de la drogue. A côté du noyau imidazole, la chaîne cyanoguanidine de la cimétidine, en augmentant la lipophilie de la molécule, pourrait favoriser son action inhibitrice. [36]

Schéma 9 :

Liaison de la cimétidine au cytochrome P 450 via le noyau imidazole [36]



Les caractéristiques de l'inhibition du système microsomal d'oxydation induite par la cimétidine sont les suivantes [36] :

- elle survient rapidement, en moins de 24 heures après administration de la drogue (au bout de 48 heures pour T. VIAL [34]) ;
- elle disparaît dans les 48 heures suivant l'interruption du traitement ;
- elle est dose-dépendante ; T. VIAL précise que les interactions médicamenteuses sont très rares avec les traitements ne dépassant pas 400 mg/j [34] ;

- elle est produite par la cimétidine elle-même et non par son métabolite principal, le sulfoxyde ;
- elle est principalement non compétitive, bien qu'une inhibition ait également été observée vis-à-vis de certaines drogues ;
- elle a été mise en évidence aussi bien chez les sujets jeunes que les sujets âgés et atteints ou non de maladie hépatique.

Alors que l'inhibition du système microsomal d'oxydation sous l'effet de la cimétidine est quasi constante, il faut souligner la relative rareté des conséquences cliniques de ce phénomène. En fait, ces conséquences dépendent de la nature du médicament co-administré. Elles seront minimales ou nulles pour les médicaments (les plus nombreux) à index thérapeutique large. En revanche, elles pourront être sérieuses pour les médicaments à index thérapeutique étroit et qui subissent un métabolisme hépatique oxydatif. [36] [34]

Les interactions médicamenteuses apparaissant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit du VIDAL® (RCP VIDAL®) correspondent en effet à ces médicaments à index thérapeutique étroit. Elles se divisent en trois groupes [20] [37]:

a) Association déconseillée :

- Phénytoïne : augmentation des taux plasmatiques de phénytoïne, avec possibilité d'apparition des signes habituels de surdosage.
➔ Conduite à tenir : si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, dosage des taux plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

b) Associations nécessitant des précautions d'emploi :

- Acénocoumarol, phénindione, warfarine : augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique (diminution de son catabolisme hépatique).
➔ Conduite à tenir : contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cimétidine et 8 jours après son arrêt.

- Carbamazépine : en début de traitement, augmentation des taux plasmatiques de carbamazépine par inhibition de son métabolisme hépatique

➔ Conduite à tenir : surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine, spécialement pendant les premiers jours de traitement par la cimétidine.

- Chlordiazépoxyde et diazépam : risque accru de somnolence.

➔ Conduite à tenir : avertir les malades de l'augmentation du risque en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.

- Labétalol, métoprolol, propranolol : augmentation des taux plasmatiques des bêta-bloquants, avec majoration de l'activité et bradycardie (inhibition de leur catabolisme hépatique).

➔ Conduite à tenir : surveillance clinique accrue et, si besoin, adaptation posologique des bêta-bloquants pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

- Lidocaïne (voie parentérale) : augmentation de la lidocaïnémie, avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (inhibition du métabolisme hépatique de la lidocaïne).

➔ Conduite à tenir : adapter la posologie de la lidocaïne. Surveillance clinique, ECG et éventuellement des taux plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt de la cimétidine.

- Moclobémide : augmentation des taux circulants de l'antidépresseur, par diminution de son métabolisme hépatique.

➔ Conduite à tenir : surveillance clinique avec adaptation éventuelle de la posologie de l'antidépresseur.

- Nifédipine : augmentation de l'effet hypotenseur de la nifédipine par inhibition du catabolisme de la nifédipine par la cimétidine.

➔ Conduite à tenir : surveillance clinique accrue ; adapter la posologie de la nifédipine pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

- Théophylline (et, par extrapolation, les dérivés de la théophylline) : augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage (diminution du catabolisme de la théophylline).

➔ Conduite à tenir : surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la théophylline pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

c) Associations à prendre en compte :

- Carmustine : toxicité médullaire accrue (inhibition du catabolisme de la carmustine).
- Ciclosporine : augmentation des taux circulants de ciclosporine.

• la ranitidine

Le RCP VIDAL®, pour les spécialités AZANTAC® et RANIPLEX®, mentionne, sous la rubrique « interactions médicamenteuses » [20] :

« Les antihistaminiques H2 se fixent sur le cytochrome P 450 et réduisent le flux sanguin hépatique.

Des publications, certaines contradictoires, ont fait état d'interactions pharmacocinétiques entre la ranitidine et d'autres médicaments. Ces interactions, dans l'état actuel des connaissances, ne semblent pas significatives au plan clinique. »

De nombreuses études portent, en effet, sur des associations médicamenteuses impliquant la ranitidine.

La majeure partie de ces études montrent que la ranitidine n'entraîne aucune modification de l'élimination de la plupart des drogues testées. Ceci pourrait s'expliquer par la structure de la molécule qui, contrairement à la cimétidine, ne contient pas de noyau imidazole.

Cependant, dans une étude, la ranitidine a provoqué une diminution significative de la clairance de la warfarine ; toutefois, le nombre de sujets étudiés était faible et, dans deux autres travaux, aucune modification de la clairance de cette drogue n'a été observée.

D'autre part, une augmentation non expliquée de la clairance du diazépam a été rapportée.

Une diminution non significative de la clairance de la nifédipine et plus inconstamment du métoprolol a également été notée. [36]

Les publications concernant l'association avec la théophylline relatent des avis divergents. Certains auteurs, en effet, évoquent la possibilité d'une interaction pouvant

induire un surdosage en théophylline [38] [39] [40] [41]. D'autres montrent l'absence d'interactions entre les deux médicaments. [42] [43]

Devant la discordance des conclusions de certaines études, la prudence s'impose lors de l'administration de la ranitidine avec d'autres médicaments, par le biais d'une surveillance clinique.

• la famotidine

Jusqu'en 1995, le RCP VIDAL® indiquait pour la famotidine [20] :

« Aucune interaction médicamenteuse significative n'a été identifiée ; la famotidine n'interfère pas avec le système oxydasique du cytochrome P 450 et ne modifie pas de façon significative le flux sanguin hépatique et (ou) l'extraction hépatique des médicaments, mesurés par la méthode du vert d'indocyanine.

Il n'a pas été noté d'interaction pharmacocinétique avec les médicaments suivants : warfarine, propranolol, théophylline, phénytoïne, diazépam, aminopyrine et antipyrine. »

En 1997, cette rubrique n'apparaît plus. Ces informations sont néanmoins toujours valables.

Une étude de pharmacovigilance intensive réalisée dans les conditions habituelles de prescription par un groupe de médecins généralistes « sentinelles en pharmacovigilance » sur 200 patients (recevant 40 mg/jour de famotidine pendant 6 à 8 semaines) confirme l'absence d'interaction avec les médicaments des classes suivantes : β -bloquants, antivitamines K, théophylline, benzodiazépines, inhibiteurs calciques. [44]

L'absence d'effet inhibiteur pourrait être liée au fait que la famotidine ne contient pas, dans sa structure, de noyau imidazole mais un cycle thiazole. [36]

• la nizatidine

Le RCP VIDAL® de ce principe actif reprend, à la rubrique « interactions médicamenteuses » les mêmes informations que celles données pour la ranitidine et ajoute [20] :

« La nizatidine interfère peu avec le système enzymatique du cytochrome P 450.

Les médicaments étudiés chez l'homme et pour lesquels il n'a pas été noté d'interactions sont : aminophylline, chlordiazépoxyde, diazépam, lorazépam, métoprolol, warfarine.

L'absorption concomitante d'aliments, d'agents cholinergiques n'influence pas de façon significative l'absorption de la nizatidine.

Le charbon actif et les antiacides (notamment GELUSIL®) diminuent de 25 % et de 12,5 % l'absorption orale. »

La faible interférence de cette molécule avec le système microsomal d'oxydation peut s'expliquer par l'absence de noyau imidazole dans la structure de la nizatidine. [36]

3.8. Effets indésirables

L'importance de la littérature consacrée aux effets indésirables des anti-H2 tient plus à la concurrence entre les différentes firmes pharmaceutiques qu'à la prévalence réelle des effets indésirables.

Parmi les effets indésirables rapportés, il faut distinguer :

- ceux qui sont liés à un effet antihistaminique H2 extragastrique ; ces effets seront théoriquement retrouvés avec tous les anti-H2, les variations existant entre les différentes molécules étant fonction de l'affinité du produit pour les récepteurs H2 et sa capacité de diffusion dans les tissus ;
- ceux qui sont liés à une élévation du pH gastrique ; ces effets sont communs à tous les antisécrétoires ;
- ceux qui sont indépendants d'un effet antihistaminique H2 et spécifiques de chaque molécule. L'exemple le plus typique est l'effet anti-androgénique de la cimétidine. [23]

Les effets indésirables de la cimétidine et de la ranitidine sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau VI :
Effets indésirables de la cimétidine et de la ranitidine [22]

Cibles	Manifestations / conséquences
Cutanées et musculaires	- Eruptions cutanées, rash, prurit - Myalgies
Neuropsychiques	- Confusion - Vertiges, syndrome dépressif - Céphalées
Gastro-intestinales	- Pullulation microbienne gastrique - Gastro-duodénite - Diarrhée, nausée, vomissement
Hépatiques	- Augmentation des transaminases (<2N) - Hépatite
Rénales	- Augmentation de la créatininémie - Néphrite tubulo-intersticielle*
Endocriniennes	- Gynécomastie* (0,3-1 %), galactorrhée* - élévation transitoire de la prolactinémie*
Fonction sexuelle et reproduction	- Impuissance*, baisse de la libido* - Oligospermie*
Hématologiques	- Leucopénie, neutropénie, agranulocytose - Anémie aplasique* - Thrombopénie, pancytopenie
Cardiovasculaires	- Bradycardie sinusale, dissociation AV - Chute de la tension artérielle
Diverses	- Etat fébrile* - Asthme - Asthénie - Réaction anaphylactique

* effets uniquement rapportés avec la cimétidine

Les effets indésirables observés sous nizatidine sont : céphalées, asthénie, douleur thoracique, myalgie, rêves anormaux, somnolence, rhinite, pharyngite, toux, rash et prurit, hypersudation, légère élévation des transaminases, élévation de la cholestérolémie et de l'uricémie. [20]

Les effets indésirables apparaissant lors de la prise de famotidine sont rares, voire exceptionnels. Il s'agit de : céphalées, vertiges, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, nausées, vomissements, ballonnement abdominal, anorexie, fatigabilité, rash, prurit, urticaire, anomalie des enzymes hépatiques, ictère cholestatique, anaphylaxie, œdème angioneurotique, arthralgies, épidermolyse toxique. [20]

Il est à noter que les effets indésirables des anti-H2, rarement graves, sont pour la plupart réversibles à l'arrêt du traitement. [22]

L'incidence des effets indésirables est différente selon les anti-H2, mais toujours faible, comme le prouvent les deux études suivantes [45] :

- une compilation des effets indésirables observés au cours des essais cliniques évaluant la famotidine dans diverses indications a montré une incidence d'effets indésirables imputables à la famotidine (5,5% de 4 992 patients) non statistiquement différente de celle observée sous placebo (5,8% de 1 630 patients).
- de même, une méta-analyse de 24 essais cliniques montre que l'incidence des effets indésirables observés sous cimétidine n'est pas statistiquement différente de celle observée sous placebo.

Une étude danoise de 1990 s'est attachée à observer si le passage en vente libre de la cimétidine et de la ranitidine a eu des conséquences sur la fréquence et la nature des effets secondaires rapportés pour ces médicaments.

Cette étude, qui a eu lieu un an après le changement de statut des médicaments, n'a pas mis en évidence de différences notables.

Ceci peut s'expliquer de différentes façons : la sécurité de ces produits, mais aussi la faible quantité de produits vendus (à cette époque) ainsi que la faible implication des praticiens dans ce système de notifications volontaires des effets secondaires.

Cette étude est donc favorable aux switches mais présente des résultats minorés.[46]

3.9. Les anti-H2 parmi les autres thérapeutiques

STOMEDINE® et PEPCIDAC®, les deux switches d'anti-H2 qui nous intéressent plus particulièrement dans ce travail, ont obtenu une A.M.M. avec comme indication le traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien (RGO), lorsque les règles

hygiéno-diététiques ne se sont pas montrées efficaces. Ils viennent ainsi s'inscrire dans un arsenal thérapeutique déjà existant pour traiter ces symptômes.

S'il est vrai que le respect des règles hygiéno-diététiques (dont le détail est donné dans le chapitre suivant) est le premier point à observer en cas de RGO, différents médicaments sont ensuite disponibles pour le traitement des symptômes de cette pathologie.

- **Les antiacides** [20] [30] [47]

Sels (carbonates, citrates, phosphates, sulfates,...), oxydes et hydroxydes d'aluminium, de calcium et de magnésium.

Seuls : DEXTOMA®, GELUSIL®, MAALOX®, MAB®, PHOSHALUGEL®, RENNIE®, ROCGEL®, ULTACITE®...

En association : ACIDRINE®, CONTRACIDE®, GASTRALGINE®, GASTRAPULGITE®, GELOX®...

Ils agissent en neutralisant (élévation du pH) et en tamponnant (maintien autour d'un pH fixe) l'acidité gastrique. Le liquide gastrique étant moins acide, il devient moins agressif pour les muqueuses gastrique et oesophagienne.

Leur action est rapide mais, limitée par l'évacuation gastrique, ne dure que 2 heures environ, ce qui oblige parfois le patient à répéter les prises.

Ils sont très largement utilisés et ont une grande marge de sécurité.

Cependant leur prise au long cours et de façon abusive n'est pas anodine :

- diarrhée induite par les sels de magnésium, constipation par les sels d'aluminium ;
- effets néfastes des sels de magnésium en cas d'insuffisance rénale ;
- déplétion phosphorée liée aux sels d'aluminium ;
- éventuellement, effet rebond sur l'acidité gastrique (controversé).

D'autre part l'existence d'interactions médicamenteuses avec les autres médicaments nécessite d'espacer les prises de deux heures.

- **Les alginates** [20] [30]

Alginates : GAVISCON®, TOPAAL®

Ces produits forment un gel visqueux, surnageant au dessus du liquide gastrique. En cas de reflux, le gel régurgite en premier, ce qui assure un effet protecteur en s'opposant au contact direct entre la muqueuse oesophagienne et le liquide gastrique irritant. Ils sont également pourvus d'un effet antiacide faible.

L'efficacité sur les symptômes est nette.

Leur mode d'action explique l'importance de l'horaire de prise, en fin de repas et éventuellement au moment du coucher mais jamais en début ou en milieu de repas.

- **Les pansements gastro-intestinaux** [20] 47]

Argiles et apparentés : ACTAPULGITE®, BEDELIX®, SMECTA®

Silicones (diméticone) : GEL DE PLOYSILANE®, PEPSANE®, SILIGAZ®

Polyvinyl polypyrrolidone : BOLINAN®, POLY-KARAYA®

Ces médicaments agissent par un ou plusieurs des mécanismes suivants :

- un pouvoir couvrant qui suppose un étalement sur la muqueuse digestive assurant la protection de cette muqueuse ;
- un pouvoir adsorbant vis à vis des gaz, des sels biliaires, de certaines enzymes comme la pepsine, des toxines en particulier microbiennes ;
- un effet stimulant sur la sécrétion de mucus, surtout au niveau de l'estomac.

Comme les antiacides, ces médicaments sont à administrer à distance de tout autre médicament à cause de leurs propriétés adsorbantes.

- **Les antisécrétoires** [20] [30] [16]

Cette classe thérapeutique regroupe deux sortes de produits, qui ont fait la preuve de leur efficacité en diminuant la sécrétion gastrique acide :

- **les antihistaminiques H2** (anti-H2), que nous avons largement décrits précédemment ;

- **les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :**

Oméprazole :	MOPRAL®, ZOLTUM®
Lansoprazole :	LANZOR®, OGAST®
Pantoprazole :	EUPANTOL®

Les anti-H₂ entrent en compétition avec l'histamine au niveau des récepteurs de l'histamine situés sur le pôle basal de la cellule pariétale, diminuant ainsi la sécrétion acide.

Ils ont une action durable (de 4 à 9 heures).

Les IPP agissent directement sur la pompe à protons (ATPase H⁺/K⁺), localisée au niveau du pôle apical de la cellule pariétale. Grâce à cette action sur la phase terminale de la sécrétion, ils diminuent la sécrétion acide quelque soit la nature de la stimulation. Leur action est prolongée et plus puissante que celle des anti-H₂ ; elle peut aller, à fortes doses, jusqu'à l'inhibition totale de la sécrétion acide.

• **Les analogues des prostaglandines** [20] [47]

Misoprostol : CYTOTEC®

Ce produit a un effet antisécrétoire et un effet cytoprotecteur en renforçant la sécrétion de mucus et de bicarbonates.

Très efficace, il est cependant parfois mal toléré (diarrhée...).

• **Les prokinétiques** [20] [30]

Antidopaminergiques :

- Métopramide : PRIMPERAN®, ANAUSIN®, PROKINYL®, PRIMPEROXANE®
- Dompéridone : MOTILIUM®, PERIDYS®

Antagoniste des récepteurs 5 HT₄ :

- Cisapride : PREPULSID®

Ces médicaments visent à réduire le reflux lui-même. Ils agissent principalement en augmentant la pression de repos du sphincter inférieur de l'œsophage, en augmentant les contractions péristaltiques du corps de l'œsophage et en accélérant la vidange gastrique.

Dans le traitement du RGO, le cisapride est le prokinétique de référence. Pour une efficacité optimale, il doit être pris un quart d'heure avant le début de chaque repas.

Les antidopaminergiques ont par contre une efficacité limitée dans cette indication. En outre, leurs effets secondaires ne sont pas négligeables : manifestations extrapyramidales et somnolence pour le métoclopramide et galactorrhée pour la dompéridone.

- **Le sucralfate** [20] [30] [16]

Sucralfate : ULCAR®, KEAL®

Ce sel complexe d'aluminium, sans action antiacide, est doté d'un pouvoir couvrant qui agit électivement au niveau des lésions oesophagiennes et gastriques.

Le sucralfate a cependant une indication limitée dans le traitement du RGO car l'effet sur la muqueuse oesophagienne est modeste.

Parmi les médicaments cités, certains ne sont obtenus qu'avec une prescription médicale.

Les autres sont accessibles en automédication ; il s'agit des antiacides, des alginates, des pansements gastro-intestinaux, du sucralfate et, bien entendu, des anti-H2 switchés.

DEUXIEME PARTIE

ENQUETE SUR LA DELIVRANCE DES ANTIHISTAMINIQUES H2 « SWITCHÉS » DANS LA REGION GRENOBLOISE

INTRODUCTION

L'idée de l'enquête est partie d'un double constat.

• **Premier constat :**

Les switches donnent à la médication officinale un nouveau profil et nécessitent une délivrance particulière.

Ce ne sont pas des médicaments d'automédication anodins et le pharmacien doit les délivrer avec attention, s'investir dans cet acte de délivrance, en s'appuyant sur ses compétences.

• **Deuxième constat :**

La profession est régulièrement éclaboussée par des enquêtes empreintes de sensationnel, faisant des constats alarmants sur les compétences et le rôle des officinaux (Que Choisir, 50 Millions de Consommateurs, l'Impatient...).

A l'occasion du développement des switches dans le milieu pharmaceutique français nous avons donc voulu, à notre tour, observer les pratiques professionnelles des nos confrères.

Mais à la différence des journaux grand public qui se contentent de publier leurs résultats de manière abrupte avec des commentaires acerbes, nous avons voulu que notre enquête soit la base d'une réflexion sur l'exercice professionnel des officinaux dans un contexte précis et, si besoin est, sur les moyens de l'améliorer.

Nous souhaitons que ce travail s'inscrive dans le sillon des travaux visant à améliorer la qualité de l'acte pharmaceutique.

Nous présenterons dans cette partie la préparation et la réalisation de l'enquête dans le chapitre MATERIEL ET METHODE, les résultats de cette enquête dans le chapitre RESULTATS et enfin, la discussion de la méthodologie, l'analyse des résultats et la réflexion sur la nécessité et les moyens de s'améliorer dans le chapitre DISCUSSION.

CHAPITRE 1

MATERIEL ET METHODE

1. LA PREPARATION DE L'ENQUETE

1.1. Objectifs de l'enquête

Les objectifs de l'enquête consistent en l'évaluation des pratiques professionnelles des officinaux dans un contexte précis.

En pratique, il s'agit d'évaluer la délivrance des antihistaminiques H2 délistés dans les officines de la région grenobloise, après une demande spontanée de STOMEDINE®.

L'enquête s'appuie sur une grille d'évaluation, préalablement établie, qui doit permettre de répertorier :

- les critères nécessaires à l'identification de la pharmacie et de la personne qui délivre ;
- les critères visant à évaluer l'attente et la qualité de l'accueil ;
- les questions posées par le pharmacien (ou un autre membre de l'équipe officinale) en amont de la délivrance de STOMEDINE® ou, le cas échéant, d'un autre médicament (PEPCIDAC®, MAALOX®, RENNIE®,...) ;
- la ou les décision(s) prise(s) par le pharmacien face au profil du patient fictif / enquêteur (délivrance, consultation médicale...) ;
- les conseils donnés pour le bon usage du médicament, si l'acte officinal aboutit à la délivrance ;
- les conseils donnés au niveau des règles hygiéno-diététiques, des règles de posture et des règles de vie d'une façon générale ;
- les éventuelles autres attitudes adoptées par le pharmacien et les éventuels commentaires.

Ces pratiques professionnelles seront ensuite analysées pour déterminer si le switching des anti-H2 représentent une opportunité pour les consommateurs et les pharmaciens ou, au contraire, un danger potentiel.

Si ces pratiques ne s'avèrent pas satisfaisantes, leurs causes seront recherchées et des solutions seront proposées dans le but d'optimiser et d'uniformiser ces pratiques professionnelles.

1.2. Choix de STOMEDINE®

Notre choix s'est porté sur cette spécialité car la cimétidine présente des propriétés d'inhibition enzymatique démontrées alors que les études publiées à ce jour n'ont pas mis en évidence de telles propriétés pour la famotidine. [20] [48]

L'association cimétidine-théophylline se traduit par une diminution de la clearance de la théophylline d'environ 33 %, une augmentation de la demi-vie d'environ 50 % et une élévation des taux plasmatiques de 33 à 50 %. [48]

Une étude portant sur 6 volontaires sains fait état de chiffres plus importants. [49]

Il en résulte un risque d'intoxication à la théophylline.

L'association de ces deux médicaments est donc, de préférence, à éviter. Si elle a lieu, il convient de réduire la dose de théophylline de 30 à 50 % au départ, de contrôler régulièrement la théophyllinémie afin d'ajuster la dose et d'observer une surveillance clinique étroite. [50]

Bien que des études de pharmacovigilance plaident en faveur de la cimétidine en démontrant la faible fréquence des interactions médicamenteuses [34], des accidents thérapeutiques sont néanmoins rapportés dans la littérature.

Plusieurs articles relatent en effet des surdosages, voire des intoxications à la théophylline suite à l'administration concomitante de cimétidine et de théophylline. [51] [52] [53] [54]

Pour Thierry VIAL du Service de Pharmaco-Toxicovigilance de l'Hôpital E. HERRIOT à Lyon, « *il faut (...) souligner que ce phénomène est dépendant de la dose, et que les risques d'interaction médicamenteuse clinique sont pratiquement inexistantes avec les traitements ne dépassant pas 400 mg/j [de cimétidine]* ». [34]

Cependant, il ne faut pas négliger ce risque, toujours existant, d'interaction médicamenteuse avec de faibles doses, comme en témoigne un récent article : un épisode de désorientation et de confusion, dû à un surdosage en théophylline, est survenu chez une femme de 65 ans qui prenait simultanément et régulièrement des comprimés de PRIMATENE® (théophylline à 130 mg et sulfate d'éphédrine à 24 mg) et de TAGAMET HB® (cimétidine à 100 mg), ces deux spécialités étant en vente libre aux Etats-Unis (médicaments Over-The-Counter). [55]

En dehors de ce problème d'interaction médicamenteuse, la cimétidine et la famotidine entraînent les mêmes risques, c'est-à-dire le risque de masquer une pathologie plus grave et donc d'en retarder le diagnostic.

Si une pathologie sous-jacente n'est pas diagnostiquée, comme un ulcère peptique, une cicatrisation incomplète et des complications peuvent se produire avec une automédication par anti-H2.

En général, un ulcère duodénal demande 4 semaines de thérapie avec les anti-H2 pour cicatriser complètement, alors que l'inconfort gastrique peut disparaître en 48 heures. Ainsi, si un patient avec un ulcère duodénal non diagnostiqué s'automédique avec des anti-H2 à chaque fois que les douleurs se manifestent, il existe un potentiel de « sous-traitement » qui fait que la guérison complète de l'ulcère ne peut avoir lieu. [56]

Dans le cas d'un ulcère gastrique, le risque est encore plus ennuyeux dans la mesure où celui-ci peut évoluer en cancer gastrique. [26]

Le cancer gastrique peut aussi apparaître spontanément, sans faire suite à un ulcère, et, ici encore, les anti-H2 exonérés peuvent être nuisibles. Une étude de Sue-Ling et al. (1992) montre que ces médicaments peuvent retarder le diagnostic et réduire le pronostic d'un cancer gastrique débutant en masquant les symptômes dyspeptiques et en différant une endoscopie. Cependant, il est difficile d'évaluer leur implication exacte dans l'évolution de la pathologie. [57]

Les risques d'interaction médicamenteuse et de retard de diagnostic avec la cimétidine sont deux points controversés.

Le laboratoire SMITHKLINE BEECHAM les écarte et s'appuie, pour argumenter sa position, sur l'article de Thierry VIAL et sur des données de pharmacovigilance favorables à la cimétidine.

1.3. Détermination du portrait-type de l'enquêteur/patient fictif

L'enquêteur, qui ne s'est pas fait connaître, a endossé le rôle d'un patient fictif dont le profil, les symptômes et les habitudes de vie ont été préalablement déterminées.

Portrait-type de l'enquêteur :

- Jeune femme de 24 ans ;
- Désire le médicament pour elle-même ;
- Souffre de "brûlures d'estomac" après les repas depuis 5 jours avec parfois des "remontées acides" ;
- Les symptômes se sont déjà manifestés auparavant (de temps en temps) en période d'anxiété ;
- Parfois, les symptômes la réveillent la nuit ;
- Les symptômes sont atténués par la prise de lait ;
- Les symptômes sont aggravés ou plus fréquents quand elle mange certains aliments (elle citera la vinaigrette, les plats épicés et le café) ;
- N'a pas d'antécédents personnels ou familiaux d'ulcère gastro-duodéal ;
- N'est pas enceinte ou allaitante ;
- Ne présente pas de signes de gravité : ne vomit pas de sang, n'a pas de selles noires, n'a pas de difficultés à avaler, n'a pas maigri récemment, n'a pas de douleurs subites, aiguës, angoissantes, irradiantes, n'a pas de fièvre, n'a pas de diarrhée ou de constipation inhabituelles...
- Ne prend pas d'aspirine, d'AINS, de corticostéroïdes ou autres médicaments irritant la muqueuse gastro-duodénale ;
- Mange souvent rapidement ;
- A des horaires irréguliers (repas, sommeil) ;
- Fait du sport (gymnastique, natation) ;
- Fume environ 10 cigarettes / jour ;
- Boit de l'alcool et des boissons gazeuses occasionnellement, du café quotidiennement ;
- Ne mange pas trop ou trop gras le soir mais mange souvent une soupe ;
- Suit un régime alimentaire normal mais a une attirance particulière pour les épices et le chocolat ;
- Ne se couche pas juste après les repas mais dort sans oreiller ;
- Porte une ceinture serrée ;
- N'a jamais pris de médicament pour soulager les symptômes ;

- Réclame de la STOMEDINE® car a vu la publicité à la télévision ;
- N'a pas de phénylcétonurie ;
- Est asthmatique depuis l'enfance et prend quotidiennement (matin et soir) de l'EUPHYLLINE LA 200mg® et de la VENTOLINE® en aérosol en cas de crise (voir annexe 5 : RCP VIVAL® de EUPHYLLINE LA 200mg®) ;
- N'a pas eu de crise depuis longtemps (2 ans) ;
- Est suivie par son médecin généraliste mais ne fait pas d'analyses régulièrement (pour suivre le taux de théophyllinémie) ;
- Est également sous contraceptif oral et fait régulièrement les analyses prescrites par son gynécologue ;
- N'a jamais parlé de ce problème de brûlures d'estomac à son médecin car jusqu'à ce jour, elle supportait ;
- Si le pharmacien veut téléphoner au médecin, donne un numéro où un répondeur indiquera "le médecin ne consulte pas aujourd'hui".

Le portrait-type de ce patient fictif a été tracé de façon à laisser plusieurs possibilités en terme de décision à la personne qui délivre :

⇒ Conseiller des règles d'hygiène alimentaire, de posture et d'hygiène de vie, puisque le patient fictif fait des erreurs dans ces domaines ;

⇒ Conseiller un autre médicament (type antiacides ou pansements gastro-intestinaux) puisque le patient fictif n'a jamais pris aucun médicament pour traiter ses problèmes de maux d'estomac ;

⇒ Conseiller un autre médicament (type antiacides ou pansements gastro-intestinaux ou PEPCIDAC®) puisque le patient fictif est asthmatique, en traitement au long cours par la théophylline ;

⇒ Délivrer STOMEDINE® en l'accompagnant de conseils appropriés (posologie, durée de traitement, surveillance des signes de toxicité de la théophylline ...) ;

⇒ Conseiller une consultation médicale si la personne qui délivre estime que la prise en charge de ce patient asthmatique n'est pas de son ressort.

1.4. Construction de la grille d'évaluation

La grille d'évaluation a été construite en plusieurs étapes :

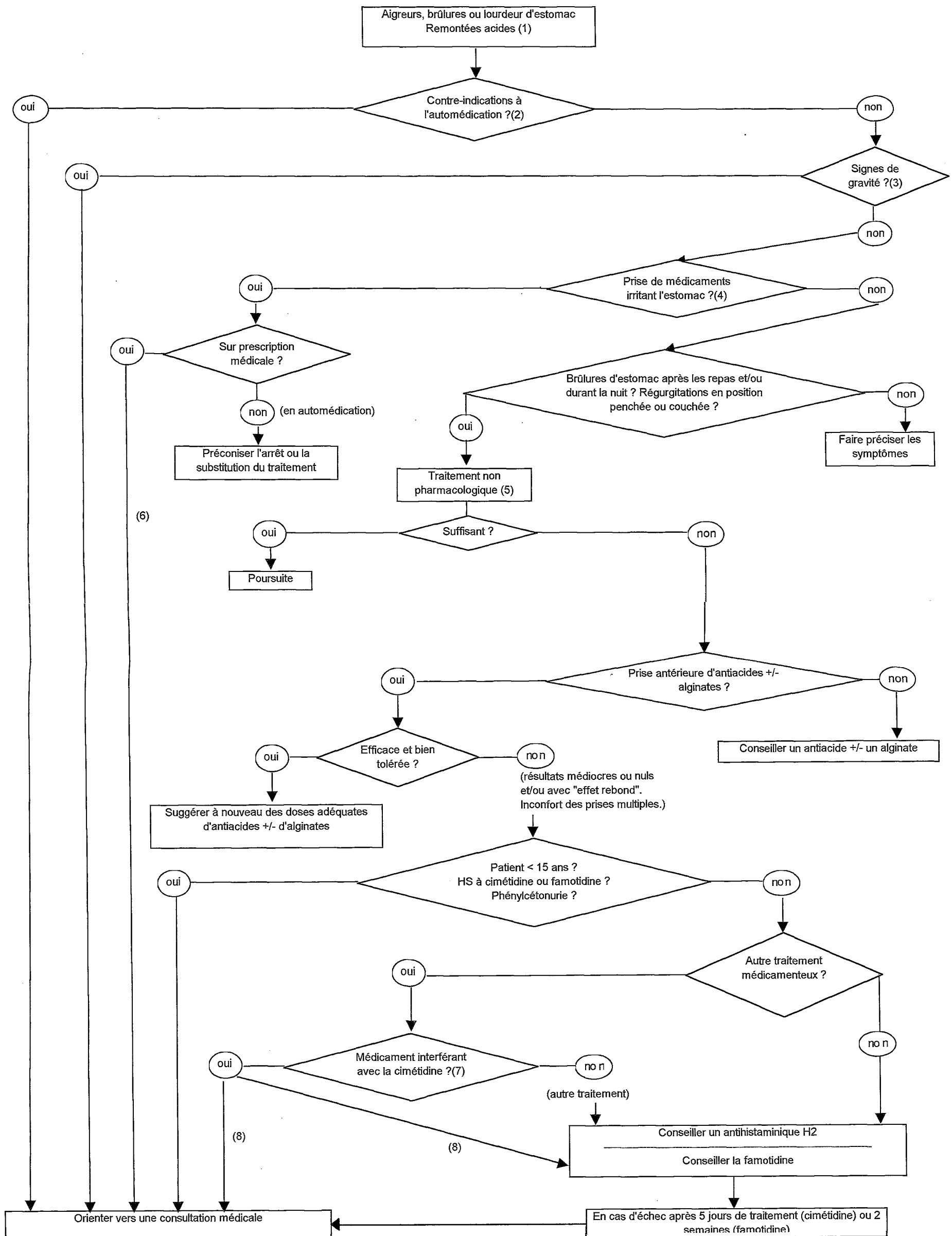
1.4.1. Elaboration de l'arbre décisionnel

La première étape a été d'établir l'arbre décisionnel de l'attitude à adopter face à des maux d'estomac.

La réalisation de cet arbre décisionnel s'appuie sur plusieurs références bibliographiques. [20] [58] [59] [60]

Le résultat est le suivant :

Arbre décisionnel face à des maux d'estomac et/ou des remontées acides



Complément de l'arbre décisionnel :

(1) La plainte du patient peut être formulée de différentes façons :

- j'ai mal à l'estomac, au ventre ;
- j'ai des brûlures, des aigreurs, une lourdeur à l'estomac ;
- j'ai mal là (en montrant l'endroit) ;
- je digère mal ;
- j'ai des remontées acides ;
- j'ai des sensations d'acidité, de brûlure dans la gorge ;
- j'ai des éructations, des nausées, etc.

(2) Face à ce type de plainte, l'automédication est contre-indiquée dans un certain nombre de cas :

- antécédents personnels d'ulcère gastrique ou d'ulcère duodénal ;
- antécédents familiaux d'ulcère gastrique ou d'ulcère duodénal ;
- patients âgés de plus de 65 ans ;
- présence d'autres problèmes médicaux graves (cardiaques, pulmonaires, rénaux, hépatiques) ;
- femme enceinte ou qui allaite.

(3) Afin d'exclure toute possibilité de pathologie plus grave, le pharmacien doit rechercher les signes de gravité en posant les questions suivantes :

- sang dans les selles (selles noires) ?
- sang dans les vomissures ?
- douleurs abdominales subites, aiguës ?
- douleurs violentes, angoissantes, irradiant vers l'épaule, le bras, le cou ?
- amaigrissement ?
- dysphagie ?
- fatigue dans les semaines précédentes ?
- nausées, vomissements ?
- diarrhée, constipation inhabituelle ?
- douleurs anciennes ?
- douleurs épigastriques à nette périodicité, immédiatement calmées par l'alimentation ?

Ces questions sont nécessaires à l'établissement des diagnostics différentiels. En effet, les signes de gravité évoqués témoignent d'un risque d'ulcère gastroduodénal, de cancer gastrique ou encore d'une pathologie cardiaque (infarctus, crise d'angor...).

- (4) Les médicaments pouvant causer une irritation ou des lésions gastro-duodénales sont nombreux. Les médicaments les plus fréquemment incriminés sont :

- agents chimiothérapiques ;
- AINS ;
- aspirine ;
- bromocriptine ;
- chlorure de potassium ;
- corticostéroïdes ;
- érythromycine ;
- éthanol ;
- réserpine ;
- sels de fer ;
- warfarine.

- (5) Le traitement non pharmacologique repose sur trois grands axes : des mesures d'hygiène alimentaire, des mesures de posture et des mesures d'hygiène de vie. Les conseils du pharmacien suivront ce schéma.

a) Conseils d'hygiène alimentaire :

- éviter les repas trop copieux, riches en graisses ou en farineux (légumes secs, pain, pâtes, pommes de terre, pâtisseries, sauces blanches...) ;
- éviter de manger une soupe le soir ;
- éviter de boire en mangeant, répartir les boissons sur la journée ;
- manger lentement, en prenant le temps de bien mastiquer les aliments ;
- éviter toutes les boissons gazeuses, bière et champagne inclus ;
- éviter l'alcool, les épices, les condiments, le vinaigre ;
- éviter le chocolat, les produits à base de menthe ;
- éviter la café, le thé et les jus de fruits du commerce.

- éviter le tabac, surtout au cours des repas ;
- si la suppression du tabac est difficile, fumer de préférence dans l'heure qui suit un des principaux repas ;
- préférer les viandes grillées, les légumes verts, les fruits et les laitages, ainsi que les boissons non gazeuses.

b) Conseils de postures :

- éviter de se pencher en avant ; pour ramasser quelque chose, plier plutôt les genoux en gardant le buste droit ;
- utiliser de préférence des ustensiles ou des outils à long manche pour le ménage ou le jardinage ;
- éviter de soulever des charges lourdes, surtout portées devant soi ;
- éviter les efforts violents après les repas ;
- dormir le buste surélevé à 45° en surélevant la tête du lit ou en utilisant deux oreillers ;
- ne pas dormir sur le côté droit ou à plat ventre ;
- attendre une heure avant de se coucher après les repas ;
- éviter de serrer la ceinture, de porter une gaine ;
- dans le cas du port d'un corset de contention vertébrale, enlever les baleines qui se trouvent vers l'avant.

c) Conseils d'hygiène de vie :

- perdre du poids en cas de surcharge pondérale ;
- éviter, dans la mesure du possible, les situations de stress et d'angoisse ;
- respecter des horaires réguliers et suffisants de sommeil ;
- prendre si possible les repas à heures fixes, dans le calme ;
- faire au moins trois repas par jour, sans supprimer le petit déjeuner et sans remplacer le déjeuner par un sandwich trop vite avalé ;
- surveiller la régularité des selles et bien surveiller son poids ;
- pratiquer régulièrement un sport sans devoir plier la taille ou soulever des poids (par exemple le vélo, la natation) ;
- si une remontée acide se fait sentir, déglutir la salive plusieurs fois de suite pour laver l'œsophage.

(6) Orienter vers une consultation médicale pour réévaluer le traitement.

(7) Les médicaments interférant avec la cimétidine sont :

- phénytoïne ;
- anticoagulants (acénocoumarol, phénindione, warfarine) ;
- benzodiazépines (chlordiazépoxyde, diazépam) ;
- bêta-bloquants (labétalol, métoprolol, propranolol) ;
- carbamazépine ;
- lidocaïne (voie parentérale) ;
- moclobémide ;
- nifédipine ;
- théophylline et dérivés ;
- sels, oxydes et hydroxydes de Mg, Al et de Ca ;
- carmustine ;
- ciclosporine.

(8) Conseiller la famotidine avec laquelle l'existence d'interaction médicamenteuse n'a pas été démontrée à ce jour (hormis avec les topiques gastro-duodénaux).

A défaut, orienter vers une consultation médicale car, à l'exception de la phénytoïne pour laquelle l'association avec la cimétidine est déconseillée, les associations médicamenteuses sont possibles à condition de faire une surveillance clinique étroite, des dosages de taux plasmatiques et, éventuellement, une adaptation posologique.

1.4.2. Elaboration de la grille d'évaluation

A partir de l'arbre décisionnel pris comme référence de la démarche à suivre, nous avons réalisé la grille d'évaluation dans sa forme initiale ainsi que le guide d'utilisation de cette grille.

1.4.3. Test auprès d'étudiants

La grille d'évaluation a été testée auprès d'étudiants en sixième année de Pharmacie (ne travaillant pas sur la région grenobloise, pour éviter tout risque de « fuites ») afin de vérifier la cohérence et l'exhaustivité des différentes rubriques de la grille.

1.4.4. Validation de la grille d'évaluation

Après plusieurs corrections, la grille d'évaluation a été validée par les personnes encadrant ce travail (Pr. Jean CALOP, Dr. Hervé BONTEMPS, Dr. Michel MALLARET) ainsi que le Pr. FOURNET, gastro-entérologue au C.H.U. de Grenoble.

Cette grille d'évaluation (voir ANNEXE 6) comporte 8 pages et se décompose en 5 parties :

1. Identification
2. Recherches
3. Décision
4. Conseils
5. Sollicitation de renseignements

La grille d'évaluation est accompagnée d'un guide d'utilisation (voir ANNEXE 7) qui a pour objectif d'exposer les conditions devant être remplies pour chaque rubrique afin que l'enquêteur puisse cocher la rubrique en question.

1.5. Détermination de l'échantillon

Pour des raisons géographiques et financières, la taille de l'échantillon a été fixée à 50 pharmacies de la région grenobloise.

La zone géographique de l'échantillon a été délimitée dans un périmètre de 30 km à « vol d'oiseau » de Grenoble, afin que l'échantillon contienne des pharmacies urbaines, rurales et semi-rurales.

Les officines situées dans cette zone ont été répertoriées grâce à l'Annuaire des Pharmacies. Les pharmacies connues de l'enquêteur ou dont le titulaire était au courant du projet d'enquête ont été éliminées de la liste qui comprenait alors 235 pharmacies.

Ensuite, grâce à l'aide du Dr. Philippe SAVIUC, médecin au Centre Anti-Poison de Grenoble et spécialisé dans les études statistiques, nous avons procédé au tirage au sort de l'échantillon selon les normes statistiques en vigueur :

- numéroté les pharmacies de la liste de 1 à 235 ;
- se procurer une table de nombres au hasard, publiée dans un ouvrage de statistiques [61] ;
- déterminer la méthode de lecture (nous avons choisi, de manière arbitraire, de lire la table de haut en bas, en ne prenant en compte que les trois chiffres de droite) ;
- sélectionner les 50 premiers nombres compris entre 1 et 235 et faire la correspondance avec les pharmacies.

Nous avons ainsi obtenu l'échantillon sur lequel l'enquête allait être réalisée.

1.6. Plan de financement

Pour accorder toute sa crédibilité à l'enquêteur, la « séance » devait se terminer par l'achat du médicament, dans le cas où elle aboutissait à la délivrance d'un médicament.

Nous avons alors réalisé une évaluation du coût de l'enquête afin de proposer le projet et son financement au Centre A.Q.A.P. (Centre d'Assurance Qualité de l'Acte Pharmaceutique).

Evaluation du coût de l'enquête :

Prix STOMEDINE® :	19,28 Frs H.T.
	32 Frs T.T.C. (approximatif)
Prix PEPCIDAC® :	20,80 Frs H.T.
	34,50 Frs T.T.C. (approximatif)

L'enquête porte sur 50 pharmacies. Si l'on considère que la moitié des pharmacies délivre STOMEDINE® et l'autre moitié PEPCIDAC®, les dépenses engendrées sont estimées à 1662,50 Frs.

Le financement de cette enquête a été accepté par M. CARLIN et M. BROQUET, pharmaciens et respectivement président et trésorier du Centre A.Q.A.P.

Il a été entendu, en contrepartie, que nous nous engageons à faire état des résultats de cette enquête aux pharmaciens membres du Centre A.Q.A.P. afin de prendre leurs réflexions en considération et d'effectuer un travail constructif.

Par ailleurs, nous avons convenu de tenter de faire reprendre les médicaments achetés par un grossiste-répartiteur, afin de rembourser une partie des frais du Centre A.Q.A.P.

1.7. Pré-enquête

Une pré-enquête a été réalisée sur quatre officines appartenant à la liste des pharmacies sélectionnées mais ne faisant pas partie de l'échantillon.

Cette pré-enquête a permis à l'enquêteur de s'habituer à son rôle et d'ajuster sa manière de procéder.

D'autre part, elle a permis de vérifier que la grille d'évaluation était bien adaptée pour répertorier toutes les étapes qui pouvaient se dérouler.

2. L'ENQUETE

L'enquêteur (moi-même) fut la même personne tout au long de l'enquête.

Il s'adressait à la personne de l'équipe officinale qui se proposait de le servir (sans distinction entre les pharmaciens, les préparateurs, les étudiants,...) et faisait une demande spontanée de STOMEDINE® en se limitant à la simple phrase : "Je voudrais une boîte de STOMEDINE®, SVP".

Si la personne qui délivrait posait des questions, l'enquêteur répondait en fonction du portrait-type établi au préalable.

Si la personne qui délivrait ne posait aucune question à l'enquêteur / patient fictif et n'apportait aucun commentaire lors de la délivrance de STOMEDINE®, l'enquêteur, au moment de régler le médicament, sollicitait des renseignements en demandant : "Il n'y aura pas de problème avec ce médicament ?".

Cette question représentait une seconde chance pour la personne qui délivrait de jouer son rôle d'acteur de santé publique.

L'enquêteur disposait de la grille d'évaluation, à remplir après chaque passage dans une officine, et d'un dictaphone (dissimulé) lui permettant de réécouter le dialogue afin de remplir la grille au mieux.

Les questions et conseils obtenus après sollicitation étaient notés en rouge, pour les distinguer des questions et conseils obtenus spontanément.

Les différentes étapes de l'enquête peuvent se résumer ainsi :

- se rendre dans l'officine sélectionnée ;
- mettre en marche le dictaphone (dissimulé) ;
- entrer dans l'officine et repérer certains critères de l'identification (première partie de la grille d'évaluation) : attente, accueil ;
- attendre qu'une personne se propose de servir ;
- demander : « Je voudrais une boîte de STOMEDINE®, SVP. » ;
- répondre aux éventuelles questions selon le portrait-type établi ;
- éventuellement (si aucune question et aucun commentaire), solliciter des renseignements grâce à la question : « Il n'y aura pas de problème avec ce médicament ? » ;
- sortir de l'officine ;
- remplir la grille d'évaluation immédiatement (à l'aide du dictaphone si besoin) ;
- noter l'intégralité du dialogue lorsqu'il est intéressant (positif ou négatif).

L'enquête a débuté le mercredi 4 décembre 1996, au lendemain d'une soirée de formation sur STOMEDINE® organisée par le Laboratoire SMITHKLINE BEECHAM et LE TREBUCHET à Voreppe et destinée à toute l'équipe officinale.

A cette date, STOMEDINE® et PEPCIDAC® étaient sur le marché français depuis huit mois.

L'enquête s'est terminée le samedi 21 décembre et a nécessité, en fait, 8 journées de pratique.

Les dépenses réellement engendrées par l'enquête se sont élevées à 1536,25 Frs.

L'OCP a repris une partie des médicaments et a remboursé l'A.Q.A.P. d'une somme de 980 Frs.

3. L'ANALYSE DE L'ENQUETE

Une étude statistique des résultats tirés de l'enquête a été effectuée.

Ces résultats sont présentés en deux parties :

A - Les résultats par rubrique

Il s'agit de résultats descriptifs.

Pour chaque rubrique de la grille d'évaluation, les résultats obtenus sont exposés soit en pourcentages (pour la partie Identification), soit en nombre de personnes ayant répondu positivement ou négativement aux différentes rubriques sur l'ensemble des personnes évaluées.

Les réponses positives sont ventilées en deux groupes : les réponses obtenues spontanément et celles obtenues après sollicitation.

B – Les résultats par formule

Les formules correspondent à des combinaisons de certaines rubriques de la grille d'évaluation.

Ces résultats ont pour objectif de permettre de suivre la démarche, ou certaines étapes de la démarche, de chaque personne évaluée.

L'obtention de ces résultats a nécessité plusieurs étapes :

- regrouper les rubriques ;
- les codifier ;
- combiner ces différents groupes de rubriques de façon à obtenir des formules ;
- obtenir les résultats par formule (à l'aide du logiciel Stat view).

Il est à noter que, dans cette deuxième manière de traiter les résultats, nous ne faisons plus de distinction entre les questions, la décision et les conseils spontanés et ceux obtenus après sollicitation.

D'autre part, nous avons convenu d'englober sous le groupe de rubriques « conseils divers » les commentaires sur le mode d'action ou l'effet du médicament ainsi que l'information indiquant que les comprimés de STOMEDINE® sont effervescents.

La codification des groupes de rubriques et le détail des résultats se trouvent en annexes (voir ANNEXES 8 et 9).

Ensuite, nous avons utilisé le test du χ^2 pour les formules les plus intéressantes, afin de voir s'il existait un lien entre plusieurs variables (exemple : lien entre la localisation rurale d'une pharmacie et une réponse positive à la formule « Pose des questions et donne des conseils »).

La correction de Yates ou le test exact de Fisher ont également été utilisés lorsque cela s'avérait nécessaire, c'est-à-dire lorsque l'effectif théorique dans chaque cellule du tableau de contingence n'était pas supérieur ou égal à 5.

Le seuil de signification (risque α) a été fixé à 5 %.

Les résultats par rubrique et par formule sont développés dans le chapitre RESULTATS et leur analyse dans le chapitre DISCUSSION.

Ces résultats ont été présentés aux pharmaciens membres du Centre A.Q.A.P. le 22 mai 1997 et un débat sur les switches, l'enquête et ses résultats a suivi la présentation.

Un résumé de l'enquête et des résultats ainsi qu'un questionnaire ont ensuite été envoyés aux membres du Centre A.Q.A.P. présents lors de la présentation. Le questionnaire proposait quelques pistes de réflexion pour expliquer, selon les pharmaciens, les résultats obtenus.

L'analyse des résultats se nourrit des réflexions des officinaux recueillies lors du débat ou par retour de courrier.

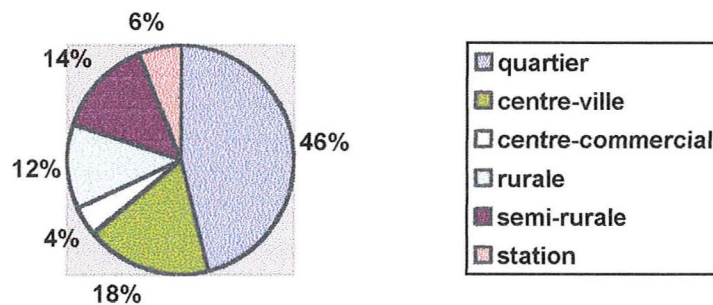
CHAPITRE 2

RESULTATS

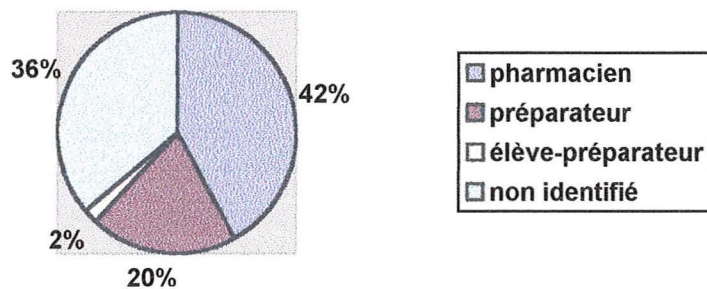
A - RESULTATS PAR RUBRIQUE

1. IDENTIFICATION

Identification de la pharmacie : schéma 10



Identification de la personne qui délivre : schéma 11

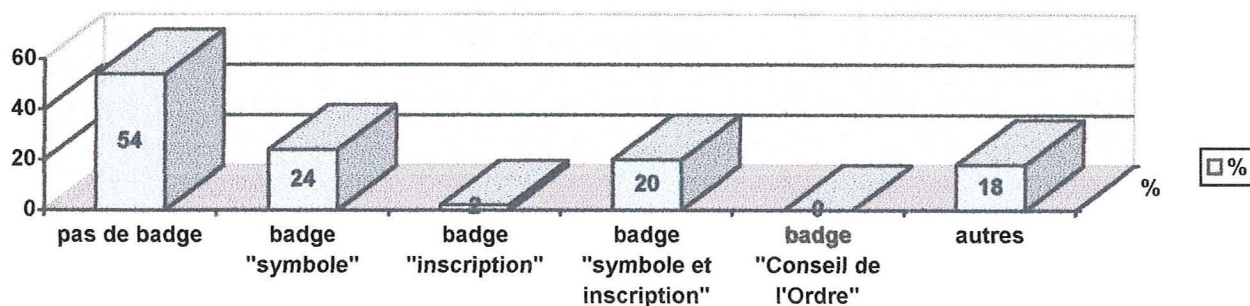


Si la personne n'est pas pharmacien, y a-t-il eu intervention du pharmacien ?

Cette question est une sous-question de la précédente et correspond aux 58 % de personnes non pharmaciens ou non identifiées, c'est-à-dire 29 personnes.

Parmi ces 29 cas, il y a eu 1 intervention du pharmacien (pour une personne non identifiée), 27 non interventions (pour 10 personnes identifiées et 17 non identifiées) et 1 cas non déterminé (la personne, identifiée, s'étant retirée dans l'arrière boutique sans que l'enquêteur ne puisse déterminer la nature de cette absence momentanée).

Moyen d'identification : schéma 12



Les 54 % de personnes ne portant pas de badge englobent les 36 % de personnes non identifiées et les 18 % de personnes identifiées grâce à un autre moyen d'identification.

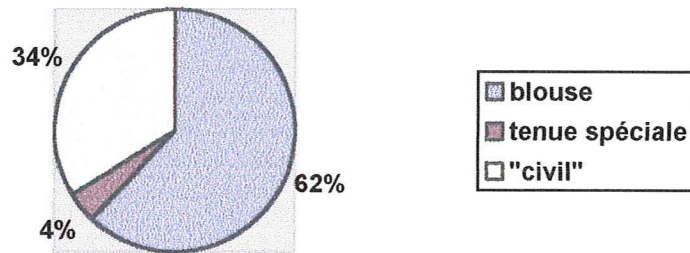
Les autres moyens d'identification étaient, la plupart du temps, l'interpellation de la personne qui délivrait par son nom soit par un autre membre du personnel, soit par un client, soit encore par un représentant durant le temps pendant lequel l'enquêteur se trouvait à l'officine.

Un autre pharmacien a pu être identifié car celui-ci s'est présenté au téléphone au cours de la « séance » de l'enquête.

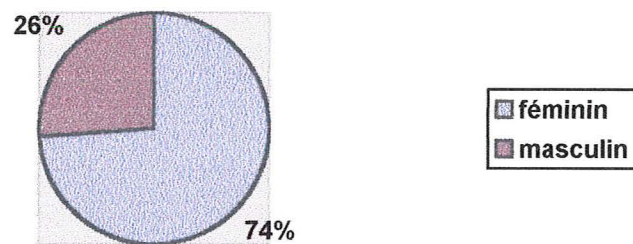
Enfin, un dernier pharmacien, connu de vue par l'enquêteur, a ainsi pu être identifié.

Ces autres moyens d'identification ont toujours permis d'identifier des pharmaciens. En effet, la citation du nom d'une personne ne figurant pas sur l'Annuaire des Pharmacies ne permettait pas de préjuger de son statut.

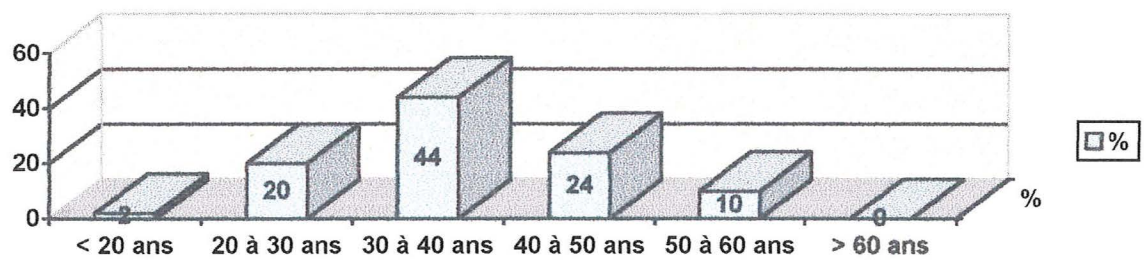
Présentation de la personne qui délivre : schéma 13



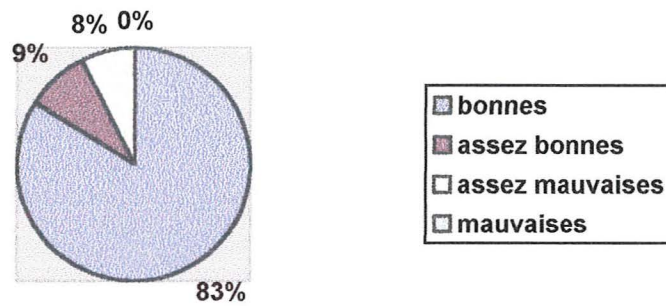
Sexe de la personne qui délivre : schéma 14



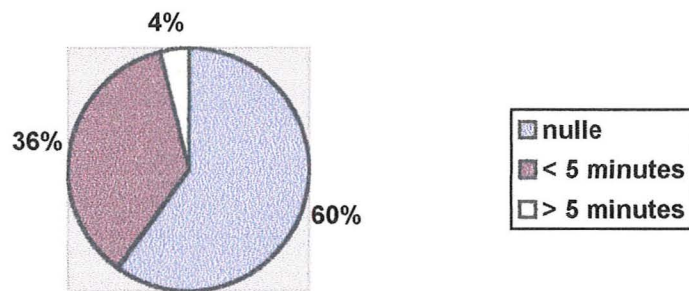
Estimation de l'âge de la personne qui délivre : schéma 15



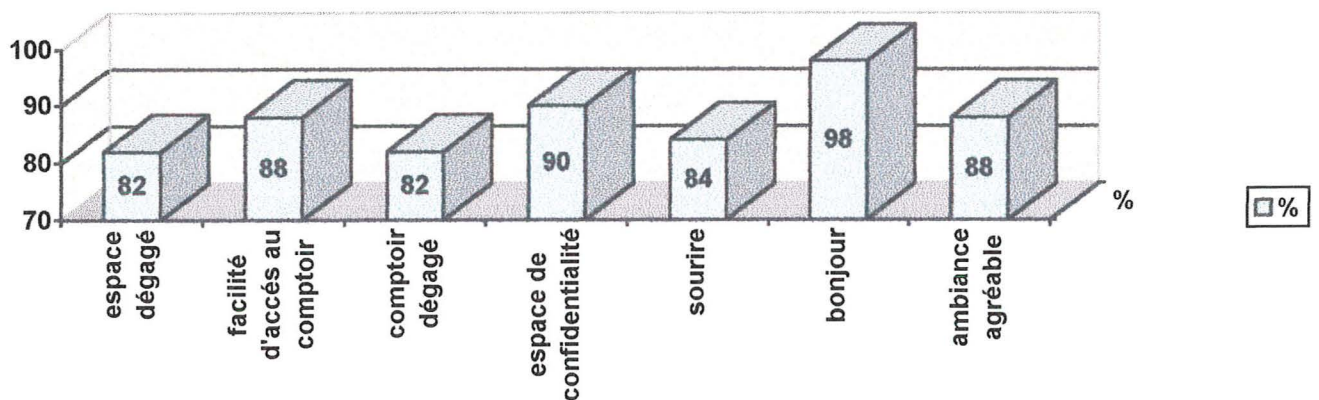
Estimation des conditions de disponibilité de la personne qui délivre : schéma 16



Attente : schéma 17



Accueil : schéma 18



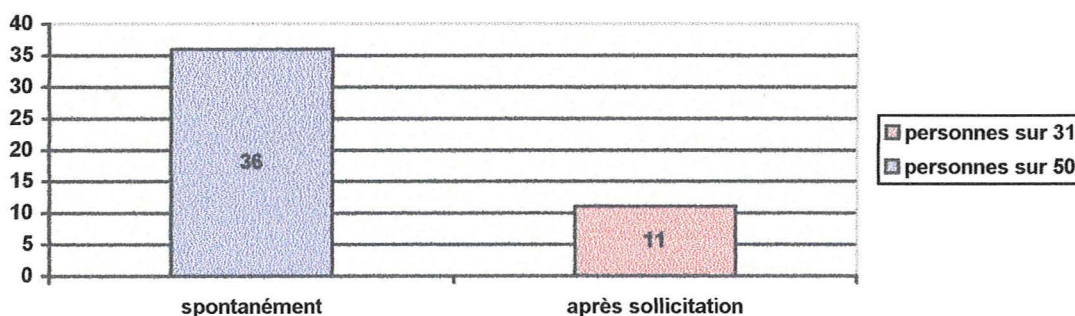
2. RECHERCHES

Pour chaque rubrique, deux parties sont à distinguer :

- les recherches « spontanées », c'est-à-dire effectuées sur la propre initiative de la personne qui délivre ;
- les recherches « après sollicitation ». Dans ce cas, la personne qui délivre n'a, dans un premier temps, posé aucune question, donné aucun conseil et a délivré STOMEDINE®. L'enquêteur a alors sollicité des renseignements par le biais de la question : « Il n'y aura pas de problème avec ce médicament ? ». Ce cas de figure s'est présenté 31 fois sur 47, 3 cas n'ayant pas permis à l'enquêteur de poser la question. (Cf. 5. SOLLICITATION DE RENSEIGNEMENTS)

Les résultats après sollicitation ne portent donc pas sur 50 mais sur 31 personnes.

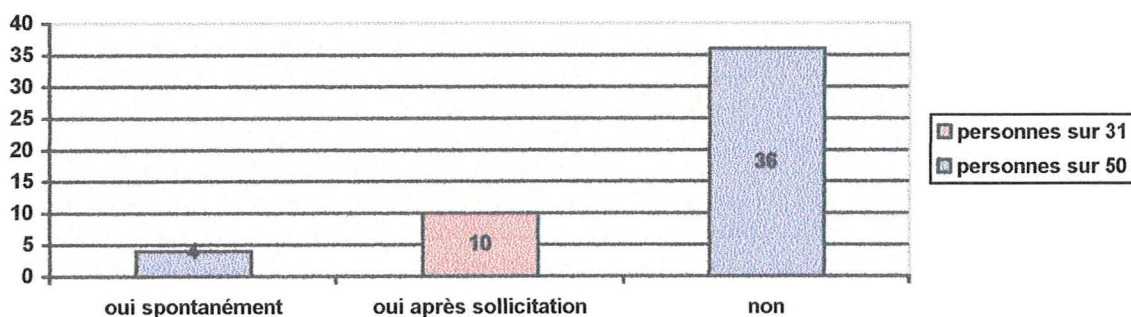
Ne pose aucune question : schéma 19



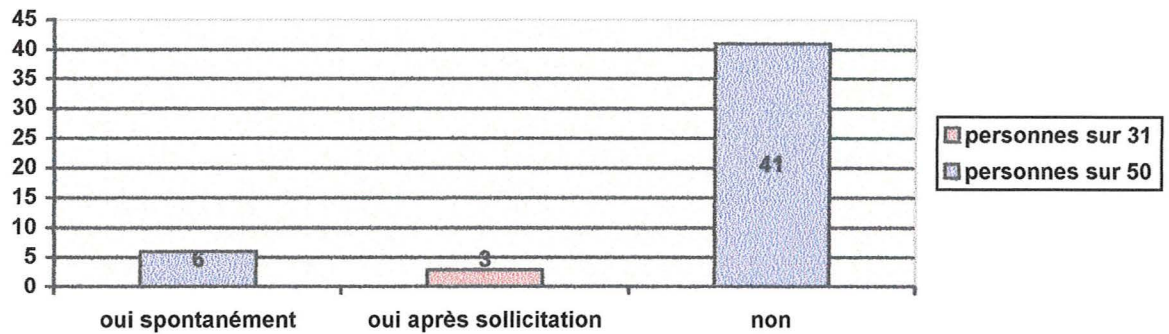
Ces résultats peuvent s'exprimer différemment :

- 14 personnes sur 50 posent au moins une question spontanément (50-36)
- 20 personnes sur 31 posent au moins une question après sollicitation (31-11)

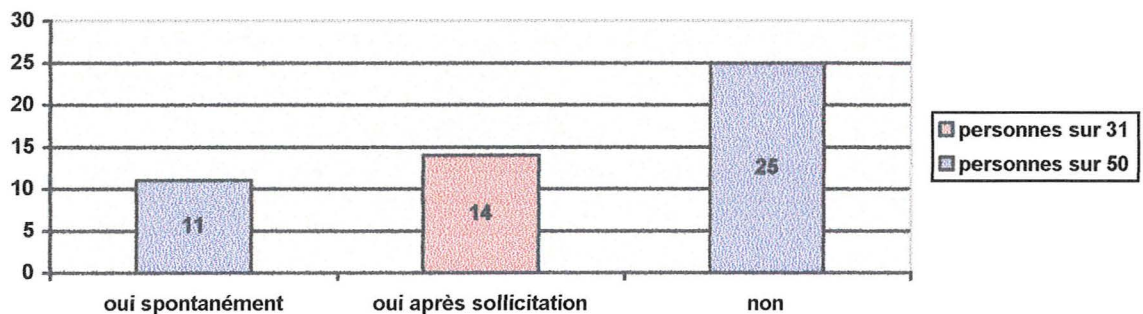
Se documente sur le médicament : schéma 20



Demande pour qui est le médicament : schéma 21



Questionne sur la séméiologie : schéma 22

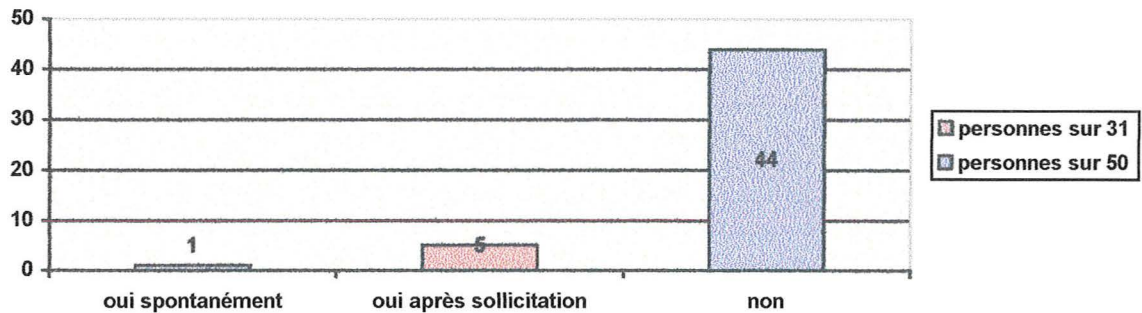


Au sujet de la séméiologie, les questions posées concernent :

- la nature de la douleur : 8 questions spontanées
7 questions après sollicitation
- la localisation de la douleur : 6 questions spontanées
7 questions après sollicitation
- le moment de la douleur : 4 questions spontanées
4 questions après sollicitation
- la périodicité de la douleur : 4 questions spontanées
3 questions après sollicitation
- l'intensité de la douleur : 1 question spontanée

La plupart des questions sont des questions ouvertes (ex : «c'est pour des brûlures d'estomac ? »). Cependant, une personne demande pour quel usage l'enquêteur désire-t-il STOMEDINE®, le laissant ainsi formuler les symptômes.

Recherche les signes d'orientation vers une consultation médicale : schéma 23



La question spontanée est au sujet de l'hypertension artérielle.

Parmi les cinq personnes posant des questions après sollicitation, nous avons enregistré :

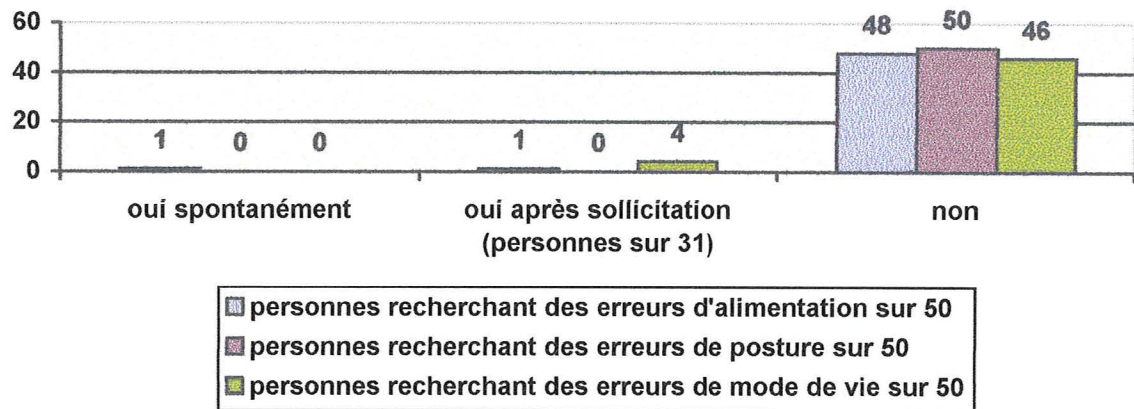
- 3 questions concernant des problèmes médicaux graves (dont une visant à rechercher des problèmes rénaux, dans le cadre du conseil d'ULTACITE®) ;
- 2 questions concernant la grossesse ;
- 1 question concernant un signe de gravité : une douleur intense au cours de la nuit, évoquant un ulcère.

Recherche la prise de médicaments irritant l'estomac :

La question : « Prenez-vous d'autres médicaments ? » a été posée par 3 personnes de façon spontanée et par 9 personnes après sollicitation.

Cependant, seule une personne parmi la première catégorie pose cette question dans un double objectif : rechercher un médicament irritant l'estomac et rechercher une interaction médicamenteuse, toutes les autres personnes ne semblant s'intéresser qu'à cette dernière recherche. Cette personne signale ainsi que la théophylline peut aggraver la paroi gastrique.

Recherche des erreurs d'alimentation, de posture, de mode de vie : schéma 24

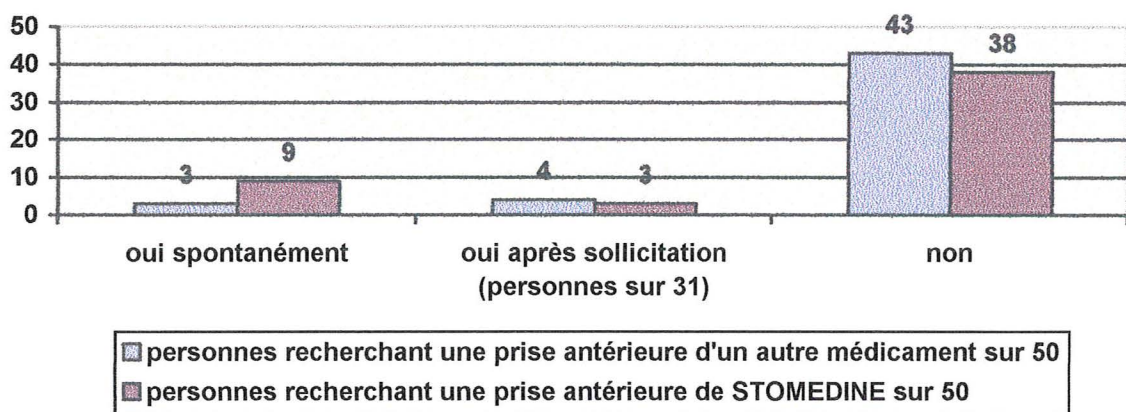


La personne recherchant des erreurs d'alimentation spontanément demande quels aliments provoquent la douleur.

Quatre personnes font des recherches après sollicitation :

- une personne recherche des erreurs d'alimentation en demandant si l'enquêteur ne consomme pas abusivement de boissons gazeuses et de crudités, ainsi que des erreurs de mode de vie en demandant si l'enquêteur prend ses repas hâtivement.
- trois personnes recherchent des erreurs de mode de vie en demandant à l'enquêteur s'il vit de manière stressée. Une de ces personnes recherche également la prise de repas rapides.

Recherche une prise médicamenteuse antérieure : schéma 25



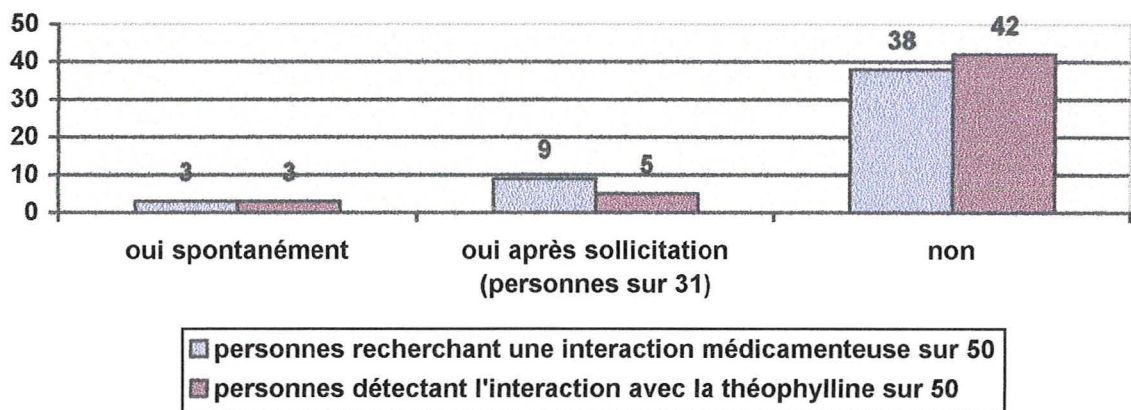
Recherche une contre-indication :

Cette recherche, lorsqu'elle a eu lieu, s'est faite après sollicitation.

Une personne recherche l'ensemble des contre-indications de la STOMEDINE® (enfants de moins de 15 ans, hypersensibilité à la cimétidine, phénylcétonurie).

Deux autres personnes demandent si l'enquêteur présente des allergies particulières.

Recherche une interaction médicamenteuse et sa détection : schéma 26



Toutes les personnes qui font la recherche spontanément détectent l'interaction médicamenteuse cimétidine/théophylline.

Parmi les 9 personnes qui font la recherche après sollicitation, 4 ne la détectent pas :

- 2 personnes répondent immédiatement, après l'annonce du traitement par la théophylline : « Non, il n'y a pas de problème ». L'une des deux ajoute même : « C'est vrai qu'il vaut mieux demander » ;
- 1 personne vérifie sur la notice et sur l'ordinateur et répond qu'il n'y a pas d'interaction médicamenteuse ;
- 1 personne ne détecte pas l'interaction médicamenteuse car elle semble classer STOMEDINE® dans les antiacides et indique qu'il faut le prendre à distance de l'EUPHYLLINE®. Elle ajoute qu'en dehors de cette précaution, il n'y a pas de « contre-indications avec les deux traitements ».

Demande si le patient fait régulièrement des dosages sanguins de théophylline :

La question n'a jamais été posée.

Cherche à contacter le médecin traitant et pour quel motif :

Le cas ne s'est jamais présenté.

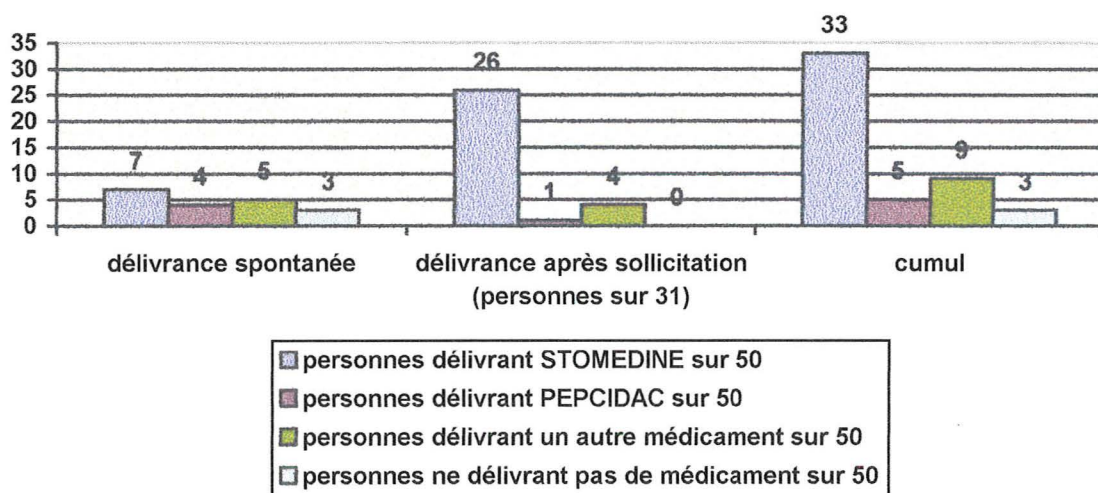
Autres recherches :

Deux personnes demandent si l'enquêteur est bien stabilisé avec la théophylline (spontanément).

Une personne demande si l'enquêteur a déjà vu un médecin pour son problème (après sollicitation).

3. DECISION

DELIVRANCE : schéma 27



La délivrance spontanée correspond à la délivrance accompagnée de recherches et/ou de conseils et où l'enquêteur n'a pas eu à solliciter des renseignements.

La délivrance après sollicitation fait suite à une première démarche qui aboutissait à la délivrance de STOMEDINE® sans recherches ni conseils. L'enquêteur a alors sollicité des renseignements (le cas s'est produit 31 fois) et la délivrance a pu être modifiée. Les résultats après sollicitation peuvent se traduire ainsi :

- 26 personnes conservent leur décision de délivrer STOMEDINE® ;
- 5 personnes changent de décision : 1 pour délivrer PEPCIDAC® et 4 pour délivrer un autre médicament.

Concernant la délivrance de PEPCIDAC® :

- les 4 personnes le délivrant spontanément justifient l'orientation sur ce médicament par le fait qu'elles n'ont pas STOMEDINE® en stock.
- la personne qui le délivre après sollicitation voit son choix motivé par la détection de l'interaction médicamenteuse cimétidine / théophylline.

Concernant la délivrance des autres médicaments, nous pouvons apporter les précisions suivantes :

- 3 personnes délivrent MAALOX® (hydroxydes d'aluminium et de magnésium, antiacide) :
 - 2 spontanément car elles détectent l'interaction médicamenteuse ;
 - 1 après sollicitation car elle détecte l'interaction médicamenteuse et indique, en outre, que STOMEDINE® ne se donne pas en première intention.
- 3 personnes délivrent ULTACITE® (hydrotalcite, antiacide) :
 - 1 personne spontanément car elle n'a pas STOMEDINE® en stock ;
 - 2 personnes après sollicitation car elles détectent l'interaction médicamenteuse.
- 1 personne délivre GAOPATHYL® (hydroxyde de magnésium et oxyde d'aluminium hydrate, antiacide) spontanément car elle détecte l'interaction médicamenteuse et indique que STOMEDINE® ne se donne pas en première intention.
- 1 personne délivre RENNIE® (carbonates de calcium et de magnésium, antiacide) après sollicitation car elle détecte l'interaction médicamenteuse.

- 1 personne délivre DEXTOMA® (hydroxydes et carbonates d'aluminium et de magnésium, antiacide) spontanément car elle n'a pas STOMEDINE® en stock.

AUTRES ELEMENTS DE DECISION :

Orienté vers une consultation médicale :

2 personnes incitent spontanément l'enquêteur à consulter un médecin sans ajouter de condition de persistance ou d'aggravation des douleurs, ceci en parallèle à la délivrance de STOMEDINE®.

Orienté vers un avis médical :

Le cas ne s'est jamais produit.

N'a pas de STOMEDINE®, propose de le commander :

6 personnes font en effet cette proposition avant d'orienter l'enquêteur vers un autre médicament ou chez un confrère.

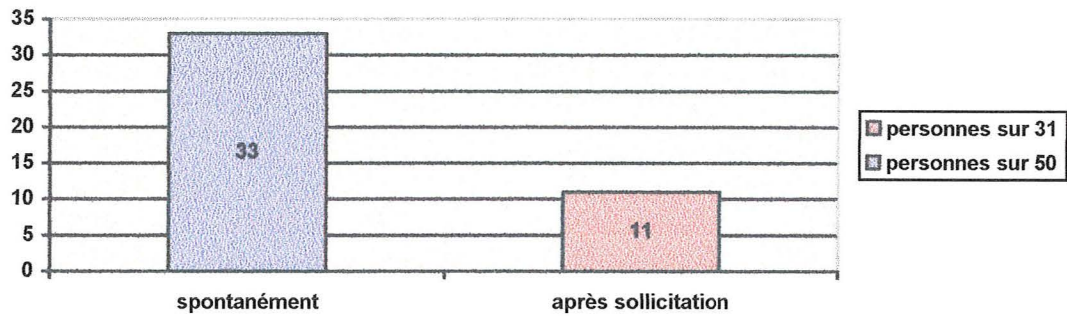
Préconise uniquement des règles hygiéno-diététiques et posturales :

Le cas ne s'est jamais produit.

4. CONSEILS

Tout comme pour la partie RECHERCHES, pour chaque rubrique, les conseils spontanés et les conseils après sollicitation sont à distinguer.

Ne fait aucun commentaire : schéma 28



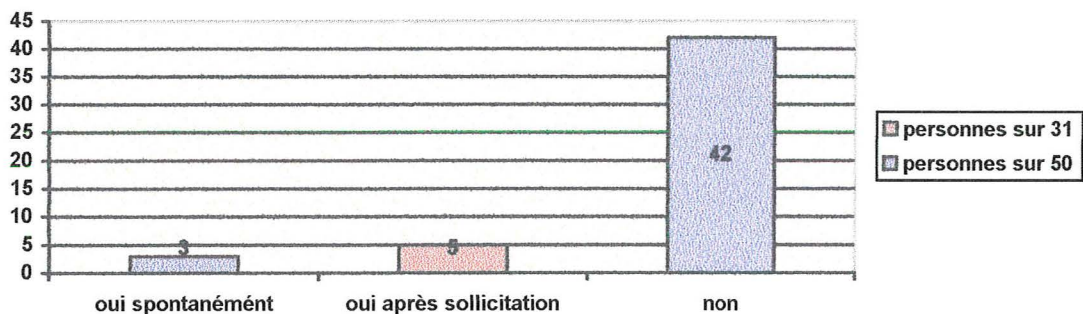
Ces résultats reviennent à dire que :

- 17 personnes ont, spontanément, donné au moins un conseil (50-33) ;
- 20 personnes ont, après sollicitation, donné au moins un conseil (31-11).

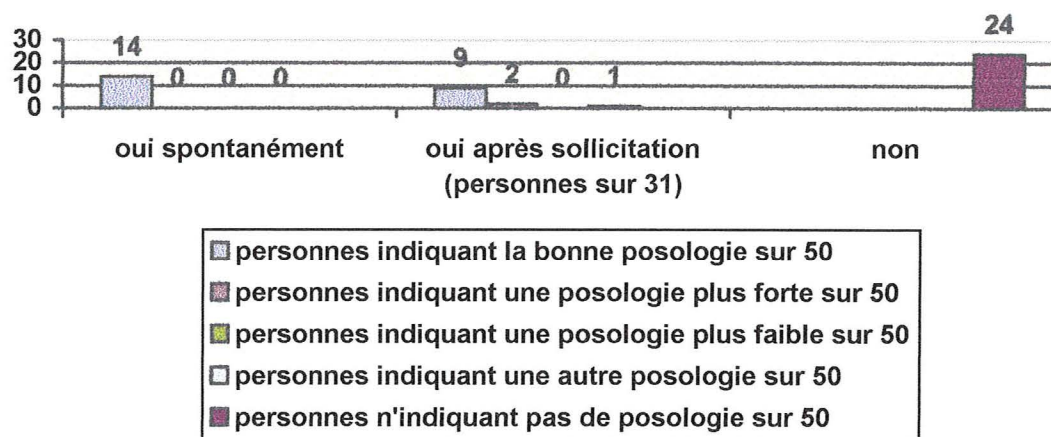
Conseille de lire la notice :

Le cas ne s'est jamais produit sous cette forme mais une personne indique, pour tout conseil, qu'elle a glissé une brochure sur STOMEDINE® (éditée par le laboratoire SMITHKLINE BEECHAM) dans le sachet remis à l'enquêteur, l'incitant de ce fait à la lire.

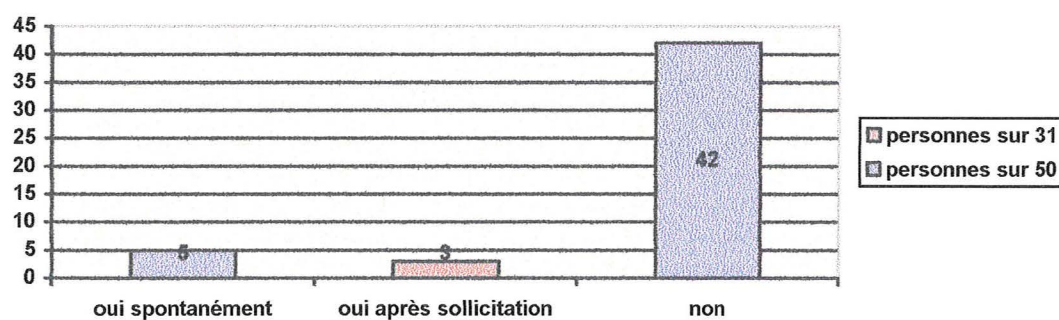
Donne les indications : schéma 29



Conseille la posologie : schéma 30



Insiste sur le respect de la posologie : schéma 31



Les conseils sur la posologie et son respect concernent différents médicaments. Les résultats obtenus en fonction du médicament se répartissent ainsi :

Tableau VII

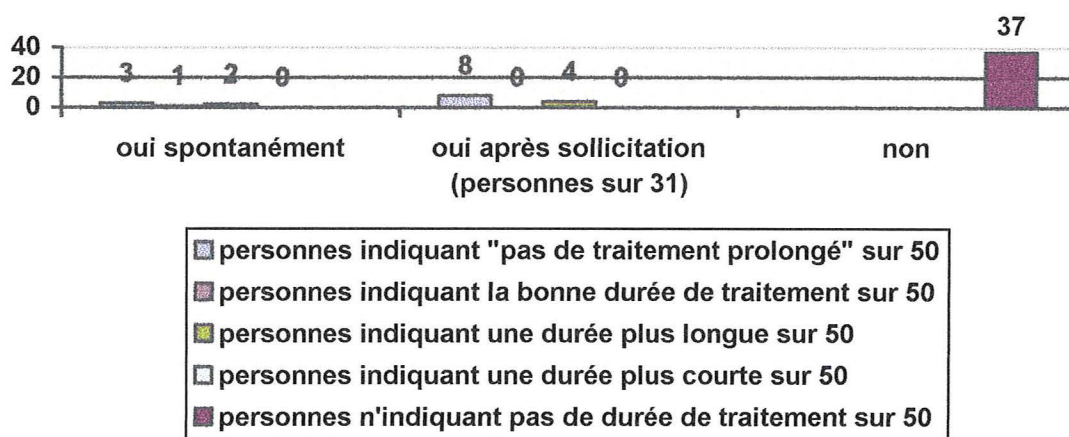
	Conseils spontanés			Conseils après sollicitation		
	STOMEDINE®	PEPCIDAC®	Autre	STOMEDINE®	PEPCIDAC®	Autre
Indique la bonne posologie	5	4	5	7	-	2
Indique une posologie plus forte	-	-	-	1	1	-
Indique une posologie plus faible	-	-	-	-	-	-
Indique une autre posologie	-	-	-	1	-	-
Insiste sur le respect de la posologie	2	2	1	3	-	-

Parmi les personnes qui conseillent une posologie plus forte, l'une conseille d'office de prendre 2 comprimés de STOMEDINE® par jour et l'autre propose de prendre 2 comprimés de PEPCIDAC®, 2 à 3 fois par jour, en se référant à la posologie de PEPDINE® 40mg. Cette personne modère cependant son propos en ajoutant : « Essayez quand même d'avoir la dose efficace la moins élevée possible ».

La personne indiquant une autre posologie semble classer STOMEDINE® parmi les antiacides puisqu'elle explique : « Prenez [STOMEDINE®] à distance de l'EUPHYLLINE® : 2 heures avant ou 2 heures après, pas en même temps. »

Il est à noter d'autre part que 2 personnes qui conseillent PEPCIDAC® prennent le soin de noter la posologie sur la boîte (spontanément).

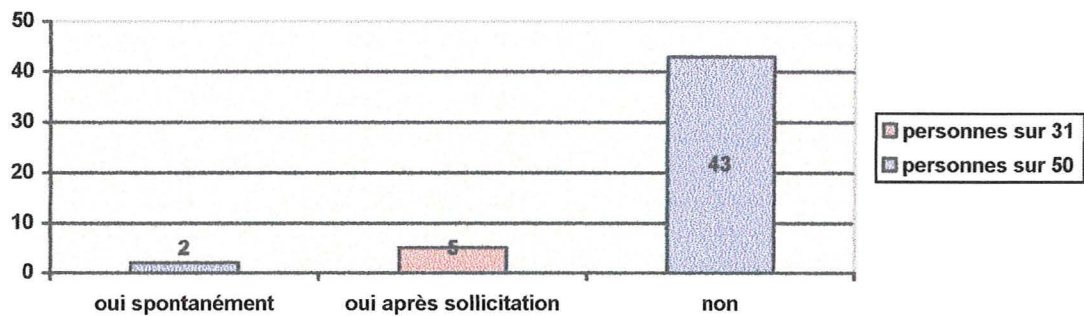
Conseille la durée du traitement : schéma 32



Une même personne peut être comptabilisée plusieurs fois dans cette rubrique. En effet, certaines personnes emploient la formule « pas de traitement prolongé » et s'en tiennent à ceci alors que d'autres y ajoutent des éléments d'information. Ainsi parmi les 11 personnes indiquant « pas de traitement prolongé », 6 ne précisent pas la durée (1 spontanément et 5 après sollicitation), 1 précise une bonne durée (spontanément) et 4 précisent une durée plus longue (1 spontanément et 3 après sollicitation).

Au total, 13 personnes sont intervenues au sujet de la durée de traitement, ce qui explique que le nombre de personnes n'indiquant pas de durée de traitement soit porté à 37.

Insiste sur le respect la durée du traitement : schéma 33



Comme pour la posologie, les conseils sur la durée du traitement et son respect concernent plusieurs médicaments. La répartition des résultats est la suivante :

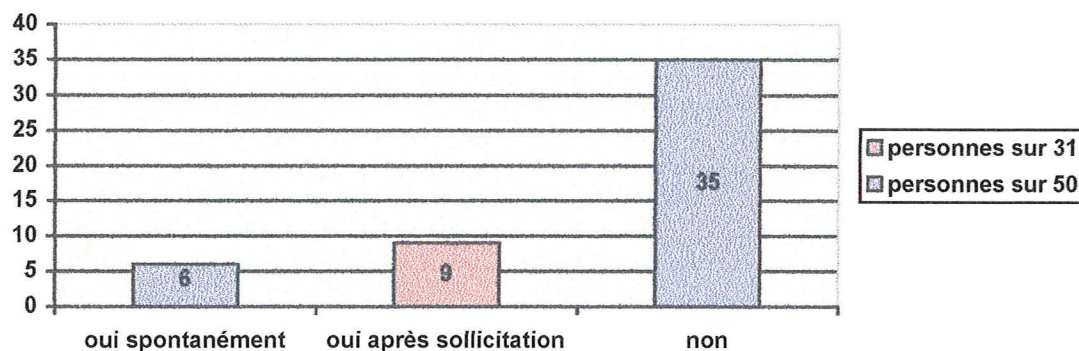
Tableau VIII

	Conseils spontanés			Conseils après sollicitation		
	STOMEDINE®	PEPCIDAC®	Autre	STOMEDINE®	PEPCIDAC®	Autre
Indique « pas de traitement prolongé »	2	-	1	8	-	-
Indique la bonne durée de traitement	1	-	-	-	-	-
Indique une durée plus longue	1	1	-	4	-	-
Indique une durée plus courte	-	-	-	-	-	-
Insiste sur le respect de la durée du traitement	2	-	-	5	-	-

Les personnes qui indiquent une durée de traitement plus longue conseillent la prise de STOMEDINE® sur une période d'une semaine, 10 jours ou même 20 jours. Pour PEPCIDAC®, une personne informe qu'une prise à long terme ne pose aucun problème.

Il est à noter d'autre part que 3 personnes conseillent de prendre STOMEDINE® en cure de plusieurs jours (1 spontanément, 2 après sollicitation).

Conseille de voir le médecin traitant : schéma 34



Parmi les personnes qui conseillent de voir le médecin traitant, 2 le font dans le but d'une surveillance générale (1 spontanément et 1 après sollicitation).

Les 13 autres personnes conseillant de voir le médecin traitant ajoutent la condition « si la douleur persiste pendant et/ou après le traitement » (5 spontanément et 8 après sollicitation).

Aucune personne ne donne ce conseil afin d'obtenir une prescription de dosages sanguins de théophylline.

Conseille de diminuer la posologie de la théophylline pendant la durée du traitement par STOMEDINE® :

Le cas ne s'est jamais produit.

Conseille d'arrêter la théophylline pendant la durée du traitement par STOMEDINE® :

Le cas ne s'est jamais produit.

Prévient le patient des signes de toxicité de la théophylline :

Une personne énonce quelques signes de toxicité (après sollicitation).

Prévient des interactions médicamenteuses à respecter :

Le cas ne s'est jamais produit.

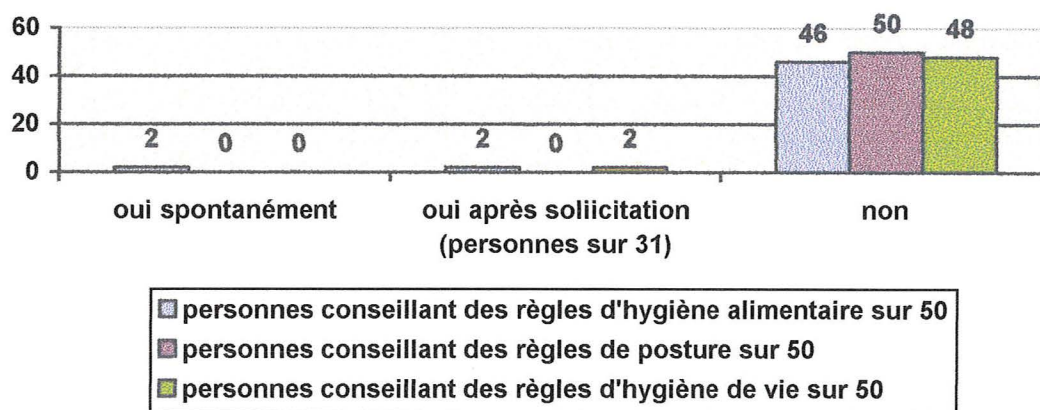
Prévient des effets indésirables possibles de STOMEDINE® :

Une personne évoque quelques effets indésirables non pas de STOMEDINE® mais de PEPCIDAC® (après sollicitation).

Prévient des médicaments irritants à éviter :

Le cas ne s'est jamais produit.

Conseille des règles d'hygiène alimentaire, de posture, d'hygiène de vie : schéma 35



Concernant les règles d'hygiène alimentaire, les conseils relevés sont :

- de façon spontanée :
 - d'éviter les épices et les aliments responsables des brûlures d'une façon générale pour la première personne ;
 - d'éviter le thé, le café, l'alcool, le jus d'orange, de lui préférer le jus de pamplemousse et de diminuer la consommation de tabac pour la seconde personne.
- après sollicitation :
 - d'éviter les boissons gazeuses (soda, Badoit...), les crudités et les fruits en excès, de leur préférer des aliments cuits faciles à digérer tels que pâtes, pommes de terre, riz, fruits cuits en compote, de ne pas manger de pain en excès, de prendre le temps de mastiquer les aliments pour la première personne ;
 - d'éviter le thé et le café pour la seconde personne.

Au niveau des règles d'hygiène de vie, les conseils portent, pour les deux personnes qui les donnent, sur le fait qu'il faut manger lentement en préservant une plage horaire à cet effet.

Autres conseils et commentaires :

Quatre personnes précisent spontanément que les comprimés de STOMEDINE® sont effervescents.

Six personnes indiquent que STOMEDINE® est à prendre le soir, au repas ou au coucher (2 spontanément, 4 après sollicitation).

Dix personnes expliquent, au moins succinctement, le mode d'action ou l'effet du médicament (7 spontanément et 3 après sollicitation).

Parmi ce groupe, 3 personnes emploient les termes « *tampon* », « *neutralise* [l'acidité gastrique] », « *agit en modifiant le pH* [de la sécrétion gastrique] » en parlant des antiacides, une de ces personnes leur opposant l'action des antihistaminiques H2 qui « *évitent que l'hyperacidité ne se produise* ».

Les 7 autres personnes qualifient les antihistaminiques H2 « *d'antiacides* », qui vont « *tapisser l'estomac* » et/ou attribuent aux antiacides (MAALOX®, RENNIE®, DEXTOMA®) des propriétés de « *pansements* [gastriques] ».

Une personne indique, spontanément, que PEPCIDAC® contient la même molécule que STOMEDINE®.

Une autre personne, ne possédant pas STOMEDINE®, propose ULTACITE® en affirmant que « *c'est exactement pareil* » et que ces spécialités renferment « *les mêmes principes actifs* ».

Huit personnes évoquent le switching en expliquant que la molécule vient de passer en vente libre, qu'elle est également disponible sur prescription médicale ou en comparant la spécialité avec TAGAMET® ou PEPDINE®.

Cinq personnes indiquent qu'elles se méfient de STOMEDINE® ou témoignent d'une certaine réticence à son égard (3 spontanément et 2 après sollicitation).

Après sollicitation, 5 personnes vont expliquer que la vente libre et/ou la publicité du médicament signifie qu'il n'y a pas de danger. Les expressions utilisées sont :

- « *A partir du moment où il faut utiliser un médicament avec précaution, il est sur ordonnance. Donc là, il est en vente libre, c'est qu'il n'y a pas de problème. Ceci dit, comme tout médicament, il ne faut pas en abuser.* »
- « *Ce qu'on peut voir à la télévision, ça traite sûrement mais je veux dire, c'est anodin dans la mesure où quelqu'un peut prendre un tube, ça ne risque rien. On ne va pas à l'hôpital pour ça, c'est un passe-partout.* »
- « *Il n'y a pas de danger : c'est en vente libre. Mais je ne vous conseille pas de vous dire : "tiens, ça me fait du bien" et d'en reprendre.* »
- « *[il n'y a pas de problème] dans la mesure où c'est un médicament qui se vend comme ça.* »
- « *S'il est en vente libre, il n'est pas plus dangereux qu'un autre médicament.* »

Une personne incite l'enquêteur à consulter sans crainte un médecin si les symptômes sont trop fréquents ; elle dédramatise la présence d'un éventuel ulcère en expliquant que ceux-ci sont à présent très bien soignés avec des antibiotiques car « *on s'est rendu compte que c'était dû à une bactérie* » (après sollicitation).

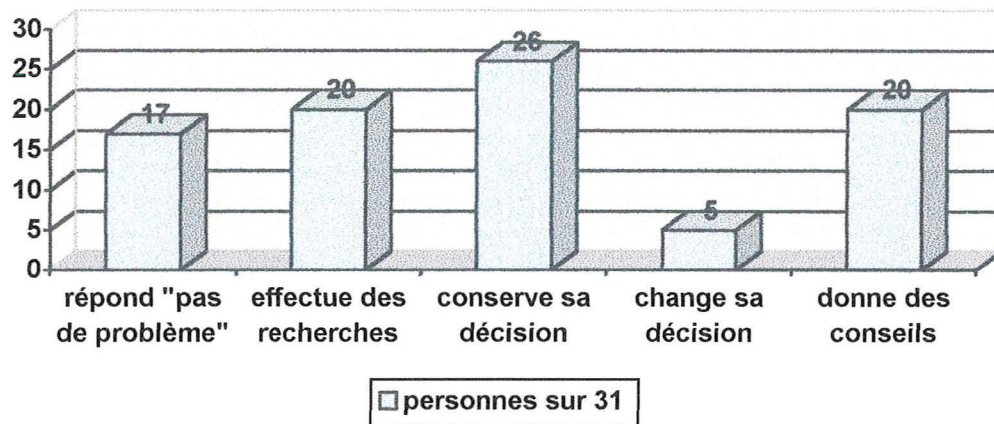
5. SOLlicitation de RENSEIGNEMENTS

Face à l'absence de recherches, l'intention de délivrer STOMEDINE® et l'absence de conseils accompagnant cette délivrance, l'enquêteur posait la question : « il n'y aura pas de problème avec ce médicament ? », sollicitant ainsi la personne qui délivrait afin d'obtenir des renseignements.

L'enquêteur fut amené à poser cette question dans 31 cas sur 47, 3 cas ne lui ayant pas permis de le faire.

En effet, dans les 3 cas, l'officinal n'avait pas de STOMEDINE® dans son stock et proposait de le commander. Dans la mesure où la séance ne se déroulait pas comme prévu pour poser la question citée précédemment, l'enquêteur s'abstint (nous pouvons en effet supposer que la personne qui délivre aurait posé des questions et donné des conseils après réception du médicament, lorsqu'elle aurait été en mesure de le délivrer).

Schéma 27



Il est à noter que, à 10 reprises, l'officiel fut étonné ou ne comprenait pas la question que l'enquêteur venait de lui poser ; celui-ci était alors amené à la reformuler.

Les recherches effectuées, la décision prise ainsi que les conseils donnés après cette sollicitation sont exposés précédemment en parallèle aux recherches, décision et conseils spontanés.

Les commentaires apportés par la personne qui délivre et faisant suite à cette sollicitation sont également développés précédemment.

B – RESULTATS PAR FORMULE

Pour rappel, les formules correspondent à des combinaisons de certaines rubriques de la grille d'évaluation.

Les résultats par formule doivent permettre de suivre la démarche, ou certaines étapes de la démarche, de chaque personne évaluée.

1. Liste des formules et résultats

L'intégralité des formules et résultats figurent en annexe (voir ANNEXE 10).

Nous ne présentons ici qu'un tableau récapitulatif des formules et résultats les plus intéressants. (voir tableau IX)

L'anonymat des pharmacies évaluées est respecté. Le numéro des pharmacies « donnant une réponse positive à la formule x » est indiqué uniquement pour la traçabilité d'une pharmacie d'une formule à l'autre.

Tableau IX :
Tableau récapitulatif des formules et résultats les plus intéressants

N° de la formule	Intitulé de la formule	Nombre de réponses positives	N° des pharmacies donnant une réponse positive
1	Ne pose aucune question et délivre STOMEDINE® et ne donne aucun conseil.	3	8, 34, 37.
6	Questionne sur la séméiologie ou recherche les signes d'orientation vers une consultation médicale et recherche une interaction médicamenteuse et la détecte.	8	11, 14, 23, 28, 29, 39, 40, 45.
7	Conseille la posologie (bonne ou mauvaise) et conseille la durée de traitement (bonne ou mauvaise).	7	4, 13, 16, 19, 21, 29, 31.
8	Conseille la bonne posologie et conseille la bonne durée de traitement	2	16, 29.
19	(Questionne sur la séméiologie ou recherche les signes d'orientation vers une consultation médicale et recherche une interaction médicamenteuse et la détecte) et (conseille la bonne posologie et conseille la bonne durée de traitement).	1	29.

2. Calcul des Chi²

Le Chi² a été calculé grâce au test du Chi² avec si nécessaire utilisation de la correction de Yates ou du test exact de Fisher.

Le test du Chi² permet de déterminer s'il existe un lien entre plusieurs variables en établissant des comparaisons entre ces variables.

Le seuil de signification, c'est-à-dire le niveau du risque α de se tromper, a été fixé à 5% (= 0,05). Le risque pris de se tromper peut être précisé par la valeur de p (p-value).

Les tests ont été réalisés pour des formules intéressantes présentant suffisamment d'effectifs, soit pour quatre formules.

FORMULE 6 :

Questionne sur la séméiologie **ou** recherche les signes d'orientation vers une consultation médicale **et** recherche une interaction médicamenteuse et le détecte.

<i>Lien entre le statut et la formule 6</i>		
Valeur de p	% de « réponses » à la formule 6	Conclusion
p = 0,09	- « pharmaciens identifiés » : 28,6 % - « non pharmaciens + non identifiés » : 6,9 %	Pas de différence significative

<i>Lien entre la localisation et la formule 6</i>		
Valeur de p	% de « réponses » à la formule 6	Conclusion
p = 0,11	- urbains : 8,8 % - ruraux : 31,3 %	Pas de différence significative

FORMULE 9 :

Conseille la bonne posologie **et** insiste sur le respect de la posologie.

<i>Lien entre le statut et la formule 9</i>		
Valeur de p	% de « réponses » à la formule 9	Conclusion
p= 0,91	- « pharmaciens identifiés » : 19 % - « non pharmaciens + non identifiés » : 13,8 %	Pas de différence significative

<i>Lien entre la localisation et la formule 9</i>		
Valeur de p	% de « réponses » à la formule 9	Conclusion
p = 0,96	- urbains : 17,6 % - ruraux : 12,5 %	Pas de différence significative

FORMULE 12:

(Conseille la bonne posologie **et** insiste sur le respect de la posologie) **ou** (conseille la bonne durée de traitement **et** insiste sur le respect de la durée de traitement.)

<i>Lien entre le statut et la formule 12</i>		
Valeur de p	% de « réponses » à la formule 12	Conclusion
p= 0,99	- « pharmaciens identifiés » : 19 % - « non pharmaciens + non identifiés » : 20,7 %	Pas de différence significative

<i>Lien entre la localisation et la formule 12</i>		
Valeur de p	% de « réponses » à la formule 12	Conclusion
p = 0,60	- urbains : 23,5 % - ruraux : 12,5 %	Pas de différence significative

FORMULE 14 :

Pose des questions et donne des conseils.

<i>Lien entre le statut et la formule 14</i>		
Valeur de p	% de « réponses » à la formule 14	Conclusion
p= 0,01	- « pharmaciens identifiés » : 76,2 % - « non pharmaciens + non identifiés » : 41,4 %	Différence significative

<i>Lien entre la localisation et la formule 14</i>		
Valeur de p	% de « réponses » à la formule 14	Conclusion
p = 0,06	- urbains : 47,1 % - ruraux : 75 %	Pas de différence significative

<i>Lien entre le sexe et la formule 14</i>		
Valeur de p	% de « réponses » à la formule 1	Conclusion
p= 0,41	- féminin : 59,5 % - masculin : 46,2 %	Pas de différence significative

<i>Lien entre l'âge et la formule 14</i>		
Valeur de p	% de « réponses » à la formule 14	Conclusion
p= 0,13	- moins de 40 ans : 63,6 % - plus de 40 ans : 41,2 %	Pas de différence significative

CHAPITRE 3

DISCUSSION

1. DISCUSSION DE LA METHODOLOGIE

Tout au long de ce travail, nous nous sommes attachés à suivre une méthodologie rigoureuse pour que cette enquête puisse être prise en considération.

Au cours de la préparation de l'enquête, il nous a fallu faire des choix qui ont toujours été motivés par des critères d'exactitude, de cohérence et de faisabilité.

Ces choix, qui trouvent donc tous une justification, peuvent apparaître comme des points discutables dans ce travail.

Aussi, avant d'analyser les résultats de l'enquête, tenions-nous à aborder quelques points de la méthodologie :

a) La taille de l'échantillon

L'échantillon compte 50 pharmacies, ce qui est relativement faible pour tirer des conclusions.

Cependant, nous devons faire face à des contraintes financières et géographiques (temps, frais supplémentaires...).

Au moment de la construction du projet, nous nous sommes trouvé devant une alternative :

- soit nous enquêtons uniquement sur la ville de Grenoble, ce qui permettait, en supprimant les contraintes géographiques, d'augmenter légèrement la taille de l'échantillon ;
- soit nous nous limitons à ce nombre de 50 pharmacies et nous pouvons enquêter sur une zone géographique plus étendue, en l'occurrence 30 km autour de Grenoble.

Notre choix s'est porté sur cette seconde solution car, en englobant des pharmacies urbaines (centre-ville, quartier...), rurales et semi-rurales, nous obtenons une image plus représentative de l'activité des officinaux en général.

D'autre part, la représentativité de l'échantillon par rapport à la zone déterminée est assurée par un tirage au sort effectué en conformité avec les normes statistiques.

b) Le choix du « patient fictif »

Il a été convenu que je représenterais moi-même le « patient fictif », dans un souci de reproductibilité du test ainsi que pour des raisons de faisabilité.

Ce patient fictif était donc une jeune femme de 24 ans, qui correspondait au portrait-type développé dans le chapitre MATERIEL ET METHODE.

Ce choix n'est cependant pas idéal car nous pouvons imaginer que l'attitude des officinaux aurait été différente face à une personne plus âgée.

D'autre part, ce « patient fictif » allait dans des officines qu'il ne connaissait pas. Il représentait donc un client de passage. Peut-être que les pharmaciens sont plus attentifs aux problèmes exposés par leurs clients habituels, dans la mesure où une relation privilégiée s'est installée entre eux et permet de mieux connaître le profil du client.

c) La sollicitation de renseignements

La sollicitation de renseignements (« Il n'y aura pas de problème avec ce médicament ? ») a été décidée dans le but d'offrir une seconde chance à la personne qui s'apprête à délivrer sans commentaire d'effectuer une bonne délivrance. Nous espérons ainsi manifester une attente et une réceptivité vis-à-vis des questions et des conseils qui auraient pu être prodigués.

Deux points faibles doivent cependant être reconnus à ce niveau :

- cette attitude majore sans doute les résultats par rapport à la réalité car, bien souvent, les patients se limitent à la demande du médicament ;

- dans le schéma établi du déroulement de l'enquête, il a été décidé de ne solliciter que les personnes qui ne posaient aucune question et ne donnaient aucun conseil. Si une personne ne faisait ne serait-ce qu'une petite intervention, l'enquêteur ne posait pas la question de sollicitation. Autrement dit, il ne proposait pas cette « ouverture au dialogue ». Sous cet angle, nous pouvons donc dire que toutes les personnes évaluées n'avaient pas les mêmes chances de réponses.

d) La grille d'évaluation

La grille d'évaluation est longue (8 pages), les rubriques nombreuses et délibérément détaillées.

Nous ne nous attendions pas, bien évidemment, à ce que les personnes évaluées posent toutes les questions et donnent tous les conseils de cette grille.

Nous l'avons seulement voulue la plus complète possible pour pouvoir prendre en considération tout ce qui pouvait être dit au niveau des recherches et des conseils au cours de l'enquête.

Toutes les rubriques n'ont pas la même importance. Trois points nous semblent primordiaux :

- **La recherche des symptômes et des signes de gravité**

(Rubriques « Questionne sur la séméiologie » et « Recherche des signes d'orientation vers une consultation médicale »)

Le conseil du pharmacien face à une demande d'automédication doit toujours commencer par faire décrire avec précision les symptômes ressentis par le patient.

D'autre part, le risque de masquer une pathologie plus grave (ulcère gastro-duodéal, cancer gastrique...) avec l'emploi des anti-H2 est controversé. Cependant aucune étude ne prouve qu'il ne soit complètement écarté. Dans le doute, la prudence s'impose donc.

C'est pourquoi, dans le contexte du conseil des anti-H2, il nous paraît plus que jamais indispensable que le pharmacien impose un bref interrogatoire au patient sur les symptômes et les éventuels signes de gravité ou pathologies particulières du patient.

- **La recherche des interactions médicamenteuses**

(Rubrique « Recherche une interaction médicamenteuse »)

Ceci est valable pour le conseil de STOMEDINE®.

La cimétidine est impliquée dans de nombreuses interactions médicamenteuses. Même si à doses faibles ou modérées le risque d'interaction médicamenteuse ayant des conséquences cliniques est faible, il existe pourtant.

Le pharmacien doit donc rechercher une éventuelle interaction médicamenteuse.

Dans le cas où une telle interaction se présente (comme dans l'enquête, où le patient fictif est traité au long cours par de la théophylline), plusieurs possibilités de décisions s'offrent au pharmacien :

- soit il maintient le conseil de STOMEDINE®, en mettant en garde le patient contre les signes de surdosage ou en lui conseillant de se faire prescrire un dosage de théophylline prochainement ;
- soit il conseille PEPCIDAC®, qui présente à peu près les mêmes propriétés que STOMEDINE® mais n'interagit pas avec d'autres médicaments (excepté les antiacides) ;
- soit il réoriente le patient vers d'autres thérapeutiques telles que les antiacides ;
- soit encore il incite le patient à consulter un médecin.

- **L'indication de la posologie et de la durée maximale de traitement**

(Rubriques « Conseille la posologie » et « Conseille la durée de traitement »)

L'efficacité des anti-H2 délistés est mise en évidence par plusieurs études cliniques, bien que celle-ci ne soit pas supérieure à celle des antiacides. [31] [45]

L'avantage qu'ils présentent par rapport à ces antiacides est leur durée d'action : ils procurent un soulagement des symptômes de 4 à 9 heures contre 1h.30 à 2 heures pour les antiacides. Ceci est indiscutablement plus confortable pour les patients.

Cependant, il faut se méfier de l'effet pervers de cette longue durée d'action : si un patient a constamment des brûlures d'estomac et/ou un pyrosis, une consultation

médicale paraît nécessaire pour un bilan de la situation. En consommant des antiacides, la nécessité des prises multiples pourra l'alarmer sur le caractère « anormal » de son état. A l'inverse, la consommation quotidienne de 2 comprimés d'anti-H₂ suffira peut-être à le soulager sans pour autant l'inquiéter, la prise de 2 comprimés par jour ne paraissant pas excessive.

Les conditionnements de STOMEDINE® et de PEPCIDAC® sont étudiés pour limiter les prises abusives et/ou à long terme. Mais rien, si ce n'est la mise en garde du pharmacien, n'empêche le patient d'acheter régulièrement une boîte.

Il est vrai que les notices soulignent aussi la posologie et la durée du traitement à respecter. Mais le patient lit-il seulement ces notices ?

Une enquête de la SOFRES montre que les consommateurs souhaitent en majorité trouver les informations inhérentes aux médicaments auprès du pharmacien :

Schéma 28 :
Informations souhaitées [62]

Question : Avant de les acheter, où souhaiteriez-vous en priorité trouver les informations explicatives, claires et précises sur ces médicaments ?

Ensemble des individus interrogés	819 = 100 %
En demandant au pharmacien des explications avant d'acheter	53 %
Directement sur l'emballage du médicament auquel vous pourriez accéder avant de l'acheter	30 %
Sur un guide ou un écran que vous pourriez consulter avant d'acheter	13 %
N'ont pas précisé	4 %

Aussi nous semble-t-il incontournable, pour éviter les abus et répondre à l'attente des patients, que le pharmacien indique la posologie et la durée de traitement à ne pas dépasser.

Si nous espérons de bons résultats au niveau de ces trois points, une échelle de valeur dans les rubriques (ou score) n'a pas pour autant été mise en place.

Ce choix a été fait car ce système d'évaluation nous semblait très délicat. En effet, l'établissement d'un score et son application à une population évaluée est à la fois la méthode la plus facile et la plus difficile pour obtenir des résultats.

Facile car, en fonction de ce score, nous pouvons déterminer si une personne a été bonne, moyenne ou mauvaise dans sa délivrance. Il est ainsi aisé de comparer les pratiques professionnelles d'un officinal par rapport aux autres.

Difficile car l'établissement même du score peut être largement discuté (sur quels critères fiables se baser pour attribuer une importance plus grande à une rubrique par rapport à une autre ? Pourquoi telle attitude serait-elle meilleure que telle autre ?), de même que le jugement ainsi porté sur l'exercice professionnel de nos confrères peut paraître très prétentieux et déplacé.

Nous avons donc choisi d'évaluer les pratiques professionnelles d'une manière plus générale, sans attribuer de score à l'attitude de la personne évaluée, et en restant ouverts à toutes les attitudes possibles, si elles étaient motivées.

Nous allons à présent nous attacher à analyser les résultats de l'enquête et, à partir de cette analyse, nous développerons notre réflexion sur les pratiques professionnelles des officinaux à l'heure actuelle et sur les changements à envisager pour l'avenir.

2. ANALYSE DES RESULTATS DE L'ENQUETE

2.1. RESULTATS PAR RUBRIQUE

2.1.1. Identification

Identification de la pharmacie :

Les pharmacies évaluées étaient localisées à différents endroits dans la zone déterminée. Il s'agissait essentiellement de pharmacies de quartier, puis à proportion à peu près identique de pharmacies de centre-ville, rurales et semi-rurales et enfin de centre-commercial et de station de ski.

Cette répartition correspond, grossièrement, à celle des pharmacies de la zone.

Identification de la personne qui délivre :

L'enquêteur a été servi, la plupart du temps par un pharmacien (42 %) et ceci deux fois plus souvent que par un préparateur (20 %).

Cependant, cette répartition est peut-être erronée dans la mesure où un tiers des personnes au comptoir (36 %) n'ont pas pu être identifiées.

Il est à noter également que l'enquêteur a été servi une fois par un élève-préparateur, ce qui est déjà illégal, qui plus est sans intervention du pharmacien.

Intervention du pharmacien :

Au niveau de l'intervention du pharmacien, on remarque que sur les 29 cas où elle aurait pu se produire (= personnes non pharmaciens ou non identifiées), elle n'a eu lieu qu'une seule fois, plus un cas non déterminé.

Ceci met clairement en évidence que le rôle de « superviseur » du pharmacien n'est pas tenu.

Les résultats auraient-ils été meilleurs avec une ordonnance ? Les pharmaciens considéreraient-ils que les risques sont moindres dans le cadre d'une demande d'automédication ?

Si une ordonnance peut comporter, en effet, des médicaments bien plus dangereux que les médicaments d'automédication, celle-ci a tout de même été rédigée par un médecin. Même s'il est indispensable de la vérifier, une première étape médicale est déjà assurée. A l'inverse, les demandes d'automédication peuvent parfois être démesurées et le pharmacien, qui est alors le seul interlocuteur médical du patient, doit savoir reconnaître, par son interrogatoire, les limites de l'automédication.

Aussi, l'intervention du pharmacien nous paraît-elle tout aussi importante, lorsque la personne qui délivre n'est pas pharmacien, pour la délivrance d'une ordonnance que pour celle d'un médicament d'automédication (à fortiori un switch !).

D'ailleurs, à ce niveau, le Code de la Santé Publique ne fait pas de différence :

Art.L.584 : Les préparateurs en pharmacie sont seuls autorisés à seconder le titulaire de l'officine et les pharmaciens qui l'assistent dans la préparation et la délivrance au public des médicaments destinés à la médecine humaine et à la médecine vétérinaire. Ils assument leurs tâches sous la responsabilité et le contrôle effectif d'un pharmacien, leur responsabilité pénale demeurant engagée.

Moyen d'identification :

Si un tiers des personnes qui ont délivré n'ont pas pu être identifiées, certaines l'ont été par des moyens « exceptionnels » (citation du nom de la personne...).

En réalité, plus de la moitié des personnes ne portaient pas de badge (54 %), ce qui est illégal car le port du badge est obligatoire.

Voici ce que dit le Code de la Santé Publique à ce sujet :

Art.L.593-1 : Les pharmaciens et les personnes légalement autorisées à les seconder pour la délivrance des médicaments dans une officine de pharmacie doivent porter un insigne indiquant leur qualité.

Cet article est complété par l'arrêté du 3 mars 1978 :

Art.1^{er} : L'insigne indiquant la qualité des personnes habilitées à délivrer les médicaments au public est constitué par :

Un caducée pour les pharmaciens et pour les étudiants en pharmacie régulièrement autorisés ;

Un mortier pour les préparateurs en pharmacie.

Art.2 : La signification de l'insigne est portée à la connaissance du public par une inscription apparente dans l'officine.

Le port du badge est en effet un gage d'honnêteté vis-à-vis des clients qui doivent savoir à qui ils s'adressent.

De plus, ceci permet d'afficher qu'il faut un diplôme (de pharmacien ou de préparateur) pour se trouver derrière le comptoir (certains clients semblent l'ignorer !) et accrédite la profession.

L'équipe officinale ne peut ignorer le caractère obligatoire du port du badge et il est aisé de se procurer ces badges (chez le grossiste-répartiteur par exemple).

C'est pourquoi il est difficile de trouver une explication, si ce n'est la négligence, pour ce pourcentage élevé de personnes ne portant pas de badge.

Lorsque le badge est porté, il s'agit du badge « symbole » (dans ce cas, le panneau explicatif des symboles n'a jamais été observé) ou du badge « symbole et inscription ».

Il est à noter qu'aucune personne évaluée ne portait le badge du Conseil de l'Ordre.

Présentation de la personne qui délivre :

Les personnes qui délivraient portaient une blouse ou une tenue spéciale dans les 2/3 des cas.

Ceci n'est pas obligatoire mais aux yeux de la clientèle, le port de ces tenues peut renvoyer une image de sérieux et de propreté, toujours appréciée dans le domaine médical.

Le fait que l'équipe entière soit vêtue ainsi peut également donner un sentiment, rassurant, d'harmonie et de cohésion de l'équipe.

Sexe de la personne qui délivre :

Dans 3 cas sur 4, l'enquêteur a été servi par une femme. Cela n'est pas étonnant car depuis plusieurs années déjà, la profession se féminise de plus en plus.

Estimation de l'âge de la personne qui délivre :

L'âge des personnes derrière le comptoir suit une répartition régulière mais il ne s'agissait à ce niveau que d'une estimation. Des erreurs sont donc possibles.

Estimation des conditions de disponibilité de la personne qui délivre :

L'enquête s'est déroulée, la plupart du temps, dans de bonnes conditions de disponibilité pour la personne qui délivrait mais ces conditions étaient évaluées selon le rapport nombre de clients / nombre de personnes au comptoir. Or la personne pouvait être préoccupée ou pressée pour d'autres raisons que l'affluence des clients. Dans ce cas, selon ce rapport, les conditions de disponibilité pouvaient être estimées bonnes alors qu'elles ne l'étaient pas.

Quoiqu'il en soit, de mauvaises conditions de disponibilité peuvent parfois expliquer une délivrance hâtive (sans question ni conseil) mais ne la justifie pas.

Attente :

L'attente était nulle ou faible dans la majorité des cas.

Accueil :

Les critères retenus pour évaluer l'accueil ont obtenu de très bons pourcentages (de 82 à 98 %), ce qui nous permet de dire, d'une manière générale, que les officinaux ont conscience de l'importance de ce point et savent réserver un bon accueil au client.

Cela constitue un avantage certain sur d'autres circuits de distribution tels que les grandes surfaces.

2.1.2. Recherches

D'une façon générale, les recherches des officinaux sont faibles face à la demande spontanée de STOMEDINE®.

Ne pose aucune question :

36 personnes sur 50 (72 %) n'ont posé, dans un premier temps, aucune question et s'apprêtaient à délivrer STOMEDINE®.

Après sollicitation de renseignements de la part de l'enquêteur, 11 personnes encore sur 31 (35 %) n'ont fait aucune investigation.

Se documente sur le médicament :

La majorité des personnes ne s'est pas documentée sur le médicament.

Demande pour qui est le médicament :

Sur 50 personnes, seulement 9 (6 spontanément et 3 après sollicitation, soit 18 %) ont posé une question élémentaire : pour qui est le médicament ?

Cependant cette question peut être shuntée dans la mesure où la réponse peut découler de la suite de l'entretien (la personne qui délivre peut ainsi demander : que ressentez-vous ?).

Questionne sur la séméiologie :

La moitié des personnes évaluées (50%) ont posé des questions sur la séméiologie, essentiellement sur la nature et la localisation de la douleur. Les investigations sont allées rarement plus loin au niveau des symptômes.

Recherche les signes d'orientation vers une consultation médicale :

De même, une très faible proportion de personnes (6 sur 50) ont pensé à rechercher des signes d'orientation vers une consultation médicale (problèmes médicaux graves, grossesse, signes de gravité...). Les autres personnes ont ainsi négligé leur rôle indispensable « d'aiguilleur » en santé publique, qui consiste à évaluer si le patient doit ou non consulter un médecin.

Cette recherche peut pourtant être brève : après avoir fait préciser les symptômes des maux d'estomac, le pharmacien peut s'assurer du caractère bénin de la pathologie et de la possibilité d'automédication en posant la simple question « Vous n'avez pas d'autres symptômes ou de problème médical particulier ? ».

Nous pouvons souligner qu'au niveau de la séméiologie et des signes de gravité, l'attitude à adopter est délicate.

D'un côté ces questions sont essentielles à la délivrance appropriée et sûre d'un produit d'automédication.

D'un autre côté, d'un point de vue juridique, nous ne sommes pas loin de l'exercice illégal de la médecine :

Art.L.372 : Exerce illégalement la médecine : toute personne qui prend part habituellement ou par direction suivie, même en présence d'un médecin, à l'établissement d'un diagnostic ou au traitement de maladies ou d'affections chirurgicales, congénitales ou acquises, réelles ou supposées, par actes personnels, consultations verbales ou écrites, ou par tous autres procédés quels qu'ils soient [...] sans être titulaire du diplôme d'Etat de docteur en médecine ...

Une clause particulière pour l'acte pharmaceutique serait souhaitable afin de clarifier la situation.

Recherche la prise de médicaments irritant l'estomac :

La recherche de la prise de médicaments irritant l'estomac n'a été clairement réalisée que par un seul pharmacien.

Pourtant, la prise d'aspirine ou d'AINS est fréquente et régulièrement cause de douleurs d'estomac.

Nous étions en droit d'attendre un peu plus de questions à ce sujet, questions pouvant se résumer à une seule : « Prenez-vous d'autres médicaments ? » qui permet, en même temps, de détecter d'éventuelles interactions médicamenteuses entre les médicaments pris et le produit d'automédication réclamé.

Recherche des erreurs d'alimentation, de posture et de mode de vie :

Ces recherches ont été très peu réalisées.

Bien que le respect des règles hygiéno-diététiques constitue pourtant la première étape à respecter en cas de maux d'estomac et de reflux gastro-oesophagien, les faibles résultats obtenus peuvent s'expliquer par différents problèmes :

- Un problème de temps : la personne qui délivre va chercher à répondre rapidement à la demande du patient car elle peut difficilement se permettre de s'étendre longuement sur le cas de chaque patient : d'autres tâches ou d'autres clients l'attendent !

- Un problème de formation : la connaissance précise des différentes règles hygiéno-diététiques de chaque pathologie demande une solide formation de base et une réactualisation régulière des connaissances. Ceci n'est peut-être pas toujours le cas.
- Un problème relationnel : le patient qui entre dans une officine vient, la plupart du temps, chercher une solution médicamenteuse à son problème. Aussi, même si de simples conseils hygiéno-diététiques seraient suffisants ou mieux adaptés à son problème, le patient peut parfois avoir un sentiment d'insatisfaction par rapport à sa demande, si le pharmacien s'en tient à ces conseils. Deux solutions s'offrent alors au pharmacien : conseiller un médicament ou être persuasif sur les conseils hygiéno-diététiques !
- Un problème économique : l'officine reste un commerce qui doit vendre ses produits pour « tourner ». C'est pourquoi, même si les pharmaciens ont parfois conscience que les règles hygiéno-diététiques sont la première étape à respecter, ils choisissent peut-être de shunter cette étape pour en venir directement à la délivrance du médicament et assurer l'équilibre économique de leur commerce. Ceci n'explique cependant pas pourquoi ils n'accompagnent pas la délivrance de ces conseils hygiéno-diététiques.

Recherche une prise médicamenteuse antérieure :

La recherche d'une prise médicamenteuse antérieure pour traiter les symptômes est revenue à plusieurs reprises (19 fois sur 50, soit 38 %).

La recherche d'une prise antérieure d'un autre médicament pour les mêmes symptômes a eu lieu 7 fois et constitue un point positif : la personne qui délivre recherche la prise antérieure d'un traitement de première intention (antiacides le plus souvent).

La recherche antérieure de STOMEDINE® précisément peut laisser perplexe : cette question est-elle posée dans un souci de surveillance ? Autrement dit, le pharmacien pose-t-il cette question pour savoir si le patient consomme régulièrement STOMEDINE®, auquel cas il interviendrait pour empêcher tout abus ?

Ou bien cette question est-elle posée dans une optique de « tranquillité » pour la personne qui délivre, selon le faux principe qui veut que si le patient a déjà utilisé le médicament, il n'est pas nécessaire de poser des questions ou de donner des conseils ?

Ces deux attitudes sont bien différentes et masquées derrière la même question. De plus l'enquêteur répondait qu'il n'avait jamais pris STOMEDINE® auparavant, ce qui nous empêche de nous prononcer sur les intentions des personnes posant cette question.

Recherche une contre-indication :

La recherche des contre-indications proprement dites a été très rare. Mais ces questions étaient parfois englobées dans la recherche des signes d'orientation vers une consultation médicale (« Avez-vous des problèmes médicaux particuliers ? »).

Recherche une interaction médicamenteuse et sa détection :

La recherche d'une interaction médicamenteuse a eu lieu 12 fois sur 50 (3 fois spontanément, 9 fois après sollicitation, soit 24 %).

La détection de l'interaction avec la théophylline s'est produite 8 fois sur 50 (3 fois spontanément, 5 fois après sollicitation, soit 16 %).

Les 3 personnes qui ont effectué spontanément la recherche de l'interaction l'ont détectée. Ceci paraît logique : dans la mesure où la personne pense à s'enquérir des interactions, nous pouvons supposer qu'elle les connaît et donc les détecte. Ces 3 personnes sont pharmaciens.

Concernant les 4 personnes qui ont posé la question mais n'ont pas détecté l'interaction (il s'agit de 2 pharmaciens, 1 préparateur et 1 personne non identifiée), nous pouvons émettre plusieurs hypothèses :

- Soit la personne a le souci de rechercher les interactions médicamenteuses (en posant la question) mais ne les maîtrise pas et donc ne détecte pas l'interaction.

Dans ce cas, une simple consultation du VIDAL® ou de l'ordinateur aurait permis d'obtenir un résultat positif.

Lorsque c'est un préparateur qui délivre, c'est à ce moment-là que la nécessité de se tourner vers le pharmacien aurait dû se faire sentir. En effet, les préparateurs n'ont pas appris les médicaments par leur DCI mais par leur nom commercial. Or les outils dont nous disposons le plus couramment à l'officine (VIDAL®, ordinateur...) pour détecter les interactions médicamenteuses sont classés par DCI, ce qui les rend inutilisables (à moins de disposer de beaucoup de temps) pour les préparateurs.

Ce cas semble s'être produit puisqu'une préparatrice a consulté la notice de STOMEDINE® puis son ordinateur (où l'interaction devait apparaître sous le nom théophylline et non EUPHYLLINE®) et, sans avoir recours au pharmacien, a annoncé qu'il n'y avait pas d'interaction.

- Soit la personne pose la question par automatisme sans enregistrer la réponse faite par le patient, ce qui est grave.

- Soit la personne pense réellement qu'il n'y a pas d'interaction et, dans ce cas, une remise à jour des connaissances semble nécessaire ou, au moins, l'acquisition du réflexe de consulter le VIDAL® !

2.1.3. Décision

Délivrance :

Au départ, 38 personnes sur 50 (76 %) s'apprêtaient à délivrer STOMEDINE®.

Le fait de solliciter des renseignements sur le médicament a eu un certain impact sur la décision finale : 5 personnes sur 31 vont changer d'avis et conseiller un autre médicament (une conseille PEPCIDAC®, les 4 autres des antiacides).

Finalement, les 2/3 des officinaux (66%) ont effectivement délivré STOMEDINE®.

PEPCIDAC® a été délivré 5 fois, essentiellement pour des raisons de référencement.

Le stock coûte cher au titulaire et, face à deux médicaments concurrents qui présentent globalement les mêmes propriétés, certains choisissent de n'en référencer qu'un seul.

Ce choix est surtout fait en milieu rural ou semi-rural où l'activité économique parfois difficile des officines oblige sans doute les titulaires à être plus vigilants sur ce point.

D'autre part, ils connaissent peut-être moins de difficultés que les pharmaciens de ville à réorienter un client qui réclame un produit sur le produit qu'ils ont référencé ; le pharmacien du milieu rural semble avoir conservé une notoriété plus importante qu'en ville et les clients leur accordent peut-être plus facilement leur confiance.

Enfin, la clientèle de milieu rural subit peut-être moins la publicité que celle des villes et, pour des médicaments Grand Public tels que STOMEDINE® et PEPCIDAC®, les titulaires ruraux peuvent se permettre de n'en tenir qu'un en stock.

D'autres médicaments ont été délivrés 9 fois ; il s'agissait d'antiacides.

Les raisons invoquées ont été en premier lieu la détection de l'interaction cimétidine-théophylline puis le fait que STOMEDINE® ne se donne pas en première intention et enfin la non détention de STOMEDINE®.

Autre élément de décision :

En accompagnant la délivrance de STOMEDINE®, 2 personnes ont incité l'enquêteur à voir un médecin, sans ajouter « si la douleur persiste » ou « si la douleur s'aggrave », estimant que de telles douleurs chez une personne jeune étaient anormales.

2.1.4. Conseils

Ne fait aucun commentaire :

Les 2/3 des personnes évaluées (66 %) n'ont donné spontanément aucun conseil au moment de la délivrance de STOMEDINE®.

Après sollicitation de renseignements, 20 personnes sur 31 ont formulé au moins un conseil, mais 11 personnes (35 %) n'ont toujours pas donné de conseils.

Conseille de lire la notice :

Aucune personne n'a conseillé de lire la notice.

Par contre, une personne a informé l'enquêteur qu'elle lui avait remis une brochure sur STOMEDINE® (avec brèves explications physio-pathologiques, indications, conseils hygiéno-diététiques...). Cette démarche mériterait d'être saluée si elle avait accompagné ou complété un dialogue. Dans notre cas, ladite brochure s'est tout simplement substituée au dialogue, ce qui est dommage.

Donne les indications :

Certaines personnes (8 sur 50, soit 16 %) ont donné les indications en délivrant STOMEDINE®. Ceci est un moyen de s'assurer qu'il n'y a pas de confusion de la part de patient.

La même intervention adressée personnellement au patient aurait cependant un meilleur impact car celui-ci se sentirait pris en considération. Le changement tient à peu de choses : passer de « C'est pour des problèmes d'estomac. » à « Vous avez des problèmes d'estomac ? ».

Conseille la posologie et insiste sur le respect de la posologie :

Plus de la moitié des personnes (26 sur 50, soit 52 %) ont conseillé la posologie du médicament délivré. La plupart l'ont fait spontanément.

Nous pouvons remarquer qu'il s'agit le plus souvent de la bonne posologie.

Cependant 3 personnes ont conseillé une posologie trop forte (une personne recommande jusqu'à 6 comprimés de PEPCIDAC® par jour) ou ne correspondant pas.

8 personnes sur 50 (16 %) ont eu la conscience professionnelle d'insister sur le respect de cette posologie.

Conseille la durée du traitement et insiste sur le respect de cette durée :

Une quantité plus faible de personnes (13 sur 50, soit 26 %) sont intervenues au sujet de la durée maximale du traitement.

Les résultats sont très disparates quant à la durée conseillée. La plupart des personnes ont indiqué des durées plus longues de 10 à 20 jours voire même un traitement au long cours si nécessaire ! D'autre part, 3 personnes ont conseillé de prendre STOMEDINE® en cure de plusieurs jours.

D'autres personnes ne se sont pas prononcées précisément et ont utilisé la formule « pas de traitement prolongé ».

Peu de personnes ont insisté sur le respect de la durée du traitement.

Ces résultats reflètent une méconnaissance des précautions à observer avec ce type de médicaments.

Pour la posologie comme pour la durée du traitement, il est fréquent que la personne les ait indiquées en les lisant sur la boîte. Ceci fait un peu moins professionnel, mais l'essentiel est de les indiquer.

A l'inverse, 2 personnes ont écrit la posologie sur le verso de la boîte. Même si une posologie identique figure au recto, ceci est appréciable car le patient a le sentiment d'une délivrance personnalisée.

Conseille de voir le médecin traitant :

15 personnes sur 50 (30 %) ont conseillé de voir le médecin traitant. Parmi elles, 13 ont donné ce conseil en précisant « si la douleur persiste pendant et/ou après le traitement », les 2 autres incitant à une surveillance générale.

Cette démarche est bonne car elle pose les limites de l'automédication mais les résultats sont un peu faibles.

Conseille une attitude particulière par rapport à la théophylline :

Parmi les personnes qui ont eu connaissance du traitement par la théophylline et qui ont maintenu le conseil de STOMEDINE®, aucune n'a préconisé une attitude particulière vis-à-vis de la théophylline (diminution de la posologie, arrêt, signes de toxicité...).

Le pharmacien qui a énoncé quelques signes de toxicité l'a fait à titre indicatif et a conseillé un autre médicament (PEPCIDAC®).

Cette même personne a énuméré aussi quelques effets indésirables de PEPCIDAC®.

Prévient des interactions médicamenteuses à respecter :

Personne n'a prévenu des interactions médicamenteuses à respecter avec STOMEDINE®.

Pour les 7 personnes qui ont délivré un antiacide suite à la découverte du traitement par la théophylline, une seule a pensé à préciser qu'il faut décaler la prise de l'antiacide de 2 heures par rapport à la théophylline.

Prévient des médicaments irritants à éviter :

Personne n'a indiqué les médicaments irritants à éviter.

Conseille des règles d'hygiène alimentaire, de posture et d'hygiène de vie :

Peu de personnes ont conseillé ces règles.

Nous pouvons à ce sujet nous reporter aux commentaires faits pour les recherches sur les erreurs d'alimentation, de posture ou de mode de vie.

Autres conseils et commentaires :

Parmi les commentaires apportés lors de la délivrance, nous avons noté à 10 reprises l'explication du mode d'action ou de l'effet du médicament (7 spontanément, 3 après sollicitation). Cependant, 3 personnes seulement ont employé une terminologie correcte, les 7 autres confondant anti-H2 et antiacides, antiacides et pansements gastriques.

Ces erreurs proviennent-elles d'une mauvaise connaissance de base ou bien sont-elles dues à l'érosion des connaissances avec le temps ?

Les études de pharmacie traitent à plusieurs reprises les médicaments indiqués dans les pathologies gastriques (sous différents angles : pharmacologie, chimie thérapeutique, séméiologie et médicaments-conseils,...). Il semble donc peu probable que le problème vienne de là pour les pharmaciens et il s'agirait plutôt d'un problème de formation continue.

5 personnes ont signalé qu'elles ont un sentiment de méfiance ou sont réticentes vis-à-vis de STOMEDINE®, ce qui signifie que ce switch ne fait pas l'unanimité. Nous y reviendrons un peu plus loin.

A l'inverse, 5 autres personnes ont expliqué qu'elles accordent toute leur confiance à STOMEDINE®, qu'il n'y a aucun danger puisque le médicament est en vente libre et qu'on en fait la publicité. Les expressions employées sont parfois plus qu'inquiétantes : « *c'est anodin* », « *c'est un passe-partout* », « *il n'y a pas de danger : c'est en vente libre* ».

Ces réponses, qui ont été données suite à la question « il n'y aura pas de problème avec ce médicament ? », tombent comme un couperet : pour ces officinaux, la vente libre et/ou la publicité sont un gage infaillible d'innocuité. Qu'en est-il de leur regard critique ?

Il est vrai, bien sûr, que l'Agence du Médicament n'accorde pas d'autorisation de publicité à n'importe quel médicament. Mais ceci ne devrait pas être un argument mis en avant par les officinaux car en le faisant, ils participent pleinement à la vulgarisation du médicament.

2.2. RESULTATS PAR FORMULE

Grâce aux formules, nous pouvons suivre certaines étapes de la démarche des personnes évaluées.

Formule 1 : Ne pose aucune question **et** délivre STOMEDINE® **et** ne donne aucun conseil.

➔ 3 réponses positives

Nous avons vu précédemment que :

- 36 personnes sur 50 ne faisaient aucune recherche spontanément, 11 encore après sollicitation ;
- 33 personnes sur 50 ne donnaient aucun conseil spontanément, 11 encore après sollicitation.

Nous voyons à présent que 3 personnes n'ont fait ni l'un, ni l'autre, même après la sollicitation. La délivrance s'est donc effectuée sans aucun dialogue.

Ces 3 personnes avaient des statuts et des localisations très différentes : pharmacien de milieu urbain, préparateur de milieu urbain, non identifiée de milieu rural.

Ces résultats sont inquiétants car les officinaux apparaissent alors comme de simples dispensateurs. Ils ne mettent pas leurs compétences à contribution pour assurer le bon usage du médicament (au niveau de l'indication, de la posologie, de la durée de traitement...).

On peut dire que ces personnes n'apportent aucune « valeur ajoutée » à la délivrance et cet argument de poids donne raison aux détracteurs du monopole pharmaceutique.

Il faut donc réagir pour que ce type extrême de délivrance ne se produise plus sous peine de nuire à la fois à la profession et à la santé publique.

Formule 6 : Questionne sur la séméiologie **ou** recherche les signes d'orientation vers une consultation médicale **et** recherche une interaction médicamenteuse et la détecte.

➔ 8 réponses positives

Cette formule combine les rubriques qui nous paraissent importantes dans la partie Recherches.

Nous avons obtenu 8 réponses positives pour cette formule. Autrement dit, 16 % des personnes évaluées font des recherches satisfaisantes avant de délivrer le médicament.

Formule 7 : Conseille la posologie (bonne ou mauvaise) et conseille la durée de traitement (bonne ou mauvaise).

→ 7 réponses positives

Formule 8 : Conseille la bonne posologie et conseille la bonne durée de traitement.

→ 2 réponses positives

En comparant ces formules, nous nous apercevons que 7 personnes interviennent au niveau de la posologie et de la durée de traitement mais que 2 seulement font un conseil exact.

Ces résultats sont faibles et doivent être améliorés, tant au niveau de l'initiative du conseil qu'au niveau de son exactitude !

Formule 19 : (Questionne sur la séméiologie **ou** recherche les signes d'orientation vers une consultation médicale **et** recherche une interaction médicamenteuse et la détecte) **et** (conseille la bonne posologie **et** conseille la bonne durée de traitement).

→ 1 réponse positive

La formule 19 représente ce qui nous semble être une bonne délivrance, rassemblant les rubriques essentielles.

Une seule personne a effectué une telle délivrance. Cette dernière a, de plus, été étoffée par d'autres recherches et conseils.

Il s'agit d'une femme pharmacien, installée en milieu semi-rural et âgée de moins de 40 ans.

Nous sommes satisfaits de sa démarche mais déçus qu'elle ait été la seule à la suivre !

Calcul des Chi² :

Les calculs des Chi² nous ont ensuite permis de déterminer s'il existe un lien entre plusieurs variables pour des formules intéressantes présentant suffisamment d'effectifs.

Le risque pris de se tromper est précisé par la valeur de p.

Cependant, pour les p compris entre 0,05 et 0,10, il est difficile de conclure. En effet, pour un effectif plus important (c'est-à-dire un échantillon plus grand), les résultats seraient peut-être significatifs par un simple effet de taille de l'échantillon.

Ainsi, un effectif insuffisant est souvent responsable du défaut de puissance d'un test.

Dans un tel cas, nous ne pouvons constater qu'une tendance et non une réelle différence significative.

Formule 14 : Pose des questions **et** donne des conseils.

Il en ressort qu'il existe une différence significative entre la formule 14 et le statut : le groupe « pharmaciens identifiés » donne de façon statistiquement significative ($p=0,01$) de meilleurs résultats pour cette formule par rapport au groupe « non pharmaciens + non identifiés » (pourcentages respectifs : 76,2 % et 41,4 %).

Autrement dit, les « pharmaciens identifiés » « posent des questions et donnent des conseils » de manière plus fréquente par rapport aux autres personnes rencontrées au cours de l'enquête.

Ceci est plutôt rassurant pour les pharmaciens qui se trouvent moins mis en cause que le reste du personnel et assez logique d'autre part. Les pharmaciens ont en effet un niveau de compétences supérieur et il paraît normal que cela se ressente à travers de tels résultats (l'inverse serait inquiétant !).

D'autre part, une tendance a pu être mise en évidence, sans que l'on puisse réellement parler de différence significative ($p = 0,06$) : les personnes implantées en milieu rural obtiennent de meilleurs résultats pour la formule 14 que celles implantées en milieu urbain. (pourcentages respectifs : 75 % et 47,1 %).

Formule 6 : Questionne sur la séméiologie **ou** recherche les signes d'orientation vers une consultation médicale **et** recherche une interaction médicamenteuse et la détecte.

Deux autres tendances ont pu apparaître au niveau de cette formule :

- le groupe « pharmaciens identifiés » donnent de meilleurs résultats pour la formule 6 que le groupe « non pharmaciens + non identifiés ».
($p = 0,09$ et pourcentages respectifs : 28,6 % et 6,9 %)

- les personnes implantées en milieu rural tendent à « répondre » davantage à la formule 6 que celles implantées en milieu urbain.
($p = 0,11$ et pourcentages respectifs : 31,3 % et 8,8 %)

Les autres calculs de χ^2 n'ont pas permis de mettre en évidence des différences significatives ou des tendances.

Globalement, nous pouvons dire que les pharmaciens sont plus compétents que le reste de l'équipe.

D'autre part, l'impact de la localisation sur les résultats est en faveur des ruraux qui effectuent une meilleure délivrance que les urbains. Ce dernier point trouve peut-être son explication dans la disponibilité plus importante des personnes implantées en milieu rural.

3. REFLEXION POUR UNE AMELIORATION DE L'ACTE PHARMACEUTIQUE

3.1. POURQUOI S'AMELIORER ?

D'une façon générale, nous pouvons dire, d'après l'analyse précédente, que les résultats sont faibles. Il faut de plus prendre en considération le fait que ces résultats sont sans doute majorés par rapport à la réalité par la sollicitation de renseignements.

Les pratiques professionnelles des officinaux ne sont pas satisfaisantes : certains officinaux délivrent le médicament passivement, sans recherche ni conseil, d'autres effectuent des investigations et donnent des conseils mais ceux-ci demeurent, la plupart du temps, insuffisants.

L'équipe officinale n'utilise pas suffisamment ses connaissances des pathologies et des médicaments pour assurer un conseil approprié et sûr.

Il est à noter cependant que les résultats sont très hétérogènes (les pratiques professionnelles ont parfois été très bonnes) et que nous parlons ici de la moyenne.

Ces résultats se rapprochent de ceux obtenus par la SOFRES dans le cadre d'une enquête sur l'importance du conseil du pharmacien (voir ANNEXE 11).

Les résultats qu'ils obtiennent sont même encore plus faibles en ce qui concerne le conseil :

- Vente du médicament sans conseil :
 - enquête SOFRES : 76,6 %
 - notre enquête, sans tenir compte de la sollicitation : 66 %
- Vente du médicament avec conseil :
 - enquête SOFRES : 20,8 % + 2,6 % soit 23,4 %
 - notre enquête, sans tenir compte de la sollicitation : 34 %

Dans ce contexte, il nous paraît urgent de nous améliorer car nous nous trouvons face à un triple enjeu :

- **La sécurité du consommateur**

Il est vrai que l'exemple choisi ne mettait pas en jeu le « pronostic vital » du patient fictif. Les risques encourus étaient estimés faibles et, le cas échéant, peu graves.

Mais, nous l'avons vu, la cimétidine conserve un potentiel d'interactions médicamenteuses même à faible dose, de même qu'elle peut éventuellement masquer une pathologie plus grave.

Ceci est donc à prendre en considération pour assurer la sécurité du consommateur.

Plus généralement, nous pouvons dire que les pratiques professionnelles des officinaux doivent être améliorées en ce qui concerne la délivrance des médicaments-conseils car, même si l'usage de ces médicaments entraîne peu de risque, le risque zéro n'existe jamais. Il faut donc rester très vigilants.

Ce principe doit d'autant plus s'appliquer aux switches.

- **L'image du pharmacien**

En manquant de performance dans son conseil, le pharmacien nuit à son image. Or la profession est « surveillée » par trois catégories de personnes, pour des motivations différentes :

- Les gastro-entérologues : ceux-ci se montrent réservés au sujet du switching des anti-H2.

Aussi, en janvier 1997, Raymond LEFEVRE du SYNMA (Syndicat National des Médecins Français Spécialistes de l'Appareil Digestif) a-t-il annoncé : « *Nous ne demandons pas l'interdiction de la vente libre mais nous voulons prendre date pour que l'on ne puisse pas nous reprocher de ne pas avoir alerté les Pouvoirs Publics sur d'éventuelles conséquences sanitaires.* »

Il poursuit en précisant leurs attentes vis-à-vis des pharmaciens et leur sentiment sur la publicité faite pour ces médicaments : « *Si notre action pouvait au moins conforter le rôle du pharmacien lors de la délivrance de ces produits, nous n'aurons pas perdu notre temps. Car vous ne pouvez pas faire de la publicité pour ces produits comme s'il s'agissait de vulgaires savonnettes.* » [63]

Le pharmacien ne doit pas laisser passer cette occasion de prouver ses compétences.

Et, d'un point de vue plus général :

- Les journalistes et les associations de consommateurs : souvent avides de sensationnel, ils scrutent les faiblesses de chaque profession. Les pharmaciens en ont déjà fait les frais à plusieurs reprises.
- Les leaders de grandes et moyennes surfaces : Michel Edouard Leclerc, par exemple, ne cache pas qu'il souhaite faire entrer les médicaments d'automédication dans ses linéaires.

Donc, à long terme, se pose le problème du monopole pharmaceutique qui pourrait nous échapper si nous ne nous montrons pas plus performants pour le conseil de ces médicaments.

• **L'essor de la médication officinale**

Comme nous l'avons vu dans la première partie, de grands espoirs pour le développement du marché de la médication officinale résident dans les switches.

Pour que ces espoirs ne retombent pas, le pharmacien doit s'investir dans le conseil de ces produits.

3.2. COMMENT S'AMELIORER ?

Au vu des résultats et du triple enjeu qui se présente, la profession se doit de réagir pour améliorer ses pratiques professionnelles.

Pour trouver comment s'améliorer, il faut déjà savoir pourquoi nous obtenons de tels résultats.

Après une réflexion nourrie des commentaires relevés au cours du débat qui a suivi la présentation des résultats de l'enquête aux membres du Centre A.Q.A.P. d'une part et par retour de courrier d'autre part, nous proposons d'exposer les différents problèmes pouvant expliquer ces résultats suivis de propositions de solutions. Ces dernières ne sont, bien sûr, pas exhaustives.

Avant d'aller plus loin, il convient d'insister sur ce que nous pourrions appeler une évidence : une amélioration des pratiques professionnelles ne peut s'envisager sans une volonté, un désir affirmé de se perfectionner de la part de l'équipe officinale.

Classement des différents problèmes pouvant expliquer les résultats et propositions de solutions :

1. Problème de formation (initiale, continue)

Les résultats reflètent des problèmes de formation au niveau de :

- la séméiologie : assez peu de questions sur les signes simples, encore moins sur les signes de gravité ;
- la pharmacologie : confusion des termes anti-H2 / antiacides, antiacides / pansements gastriques. Concernant les interactions médicamenteuses : peu de questions à ce sujet. Dans certains cas, la question est posée mais n'aboutit pas à la détection de l'interaction médicamenteuse.

Solutions proposées :

→ Optimiser la formation initiale.

La formation initiale doit être accentuée sur la séméiologie des petites pathologies et la pharmacologie des médicaments-conseils car ceci représente une partie importante de l'activité quotidienne à l'officine.

Ces matières sont enseignées en 5^{ème} année option officine dans le cadre de l'U.V. « Le conseil thérapeutique à l'officine » et totalisent une dizaine d'heures. En regard de la diversité du programme, un allongement de l'enseignement serait appréciable.

Les interactions médicamenteuses sont étudiées au cours du cursus universitaire mais, à ce niveau, seule une démarche volontaire peut assurer leur acquisition car celles-ci sont nombreuses et exigent de fréquentes révisions.

→ Rendre la formation continue obligatoire.

Ce caractère obligatoire a d'ailleurs été décidé en mai 1996 au cours des Ateliers de l'Officine. Les modalités ne sont cependant pas encore définies.

Cette formation continue s'avère nécessaire pour corriger les lacunes et les oublis ainsi que pour actualiser les connaissances. Elle doit être objective, de qualité, uniforme et accessible à tous.

De nombreux organismes proposent des formations très variables dans leur forme, leur programme, leur durée et leur prix.

Les laboratoires pharmaceutiques organisent, eux aussi, fréquemment des soirées de formation. A ce niveau, nous pouvons reprocher la subjectivité de l'information, ainsi que l'attitude un peu simpliste adoptée par les laboratoires vis-à-vis de l'équipe officinale.

En effet, l'objectif de ces soirées (de même que les entretiens avec les représentants) est de faire entendre que le médicament présenté est sûr et efficace, et que l'on peut lui accorder toute sa confiance, comme si le fait de développer les limites du conseil pouvait contrevenir à l'adhésion des pharmaciens au produit. C'est négliger les compétences du pharmacien, sa capacité à détecter un bon produit d'un mauvais et à conseiller intelligemment un produit, en toute connaissance de cause.

La subjectivité de l'information ressort clairement dans les commentaires des membres du Centre A.Q.A.P. :

« Dans le cas de STOMEDINE®, l'information médicale était volontairement incomplète et biaisée. »

« Les informations des représentants sont trop orientées et très incomplètes en ce qui concerne les interactions. »

« Très mauvaise présentation de STOMEDINE® par le laboratoire. »

« Présentation trop commerciale par des visiteurs pas assez formés. »

D'autres pharmaciens se sentent exclus de la politique du laboratoire et désapprouvent la publicité de ces produits :

« Le laboratoire a délibérément ignoré le pharmacien et a choisi une campagne de publicité matraquant le consommateur. »

« On ne vend pas un médicament comme de la lessive ! »

En réalité, plus les laboratoires responsabiliseront les pharmaciens, leur présenteront clairement et objectivement les produits, plus ceux-ci se sentiront valorisés par la reconnaissance de leurs compétences et satisfaits de leur inclusion totale dans la chaîne qui conduit le médicament du fabricant au consommateur.

De fait, ils n'auront plus le sentiment d'être éduqués pour vendre le produit et assisteront à ces soirées de formation avec moins de suspicion, d'où un plus grand bénéfice.

➔ Améliorer la formation des préparateurs.

En ce qui concerne les préparateurs, le problème de la formation se pose encore plus.

Le brevet professionnel se préparant en 2 ans, il paraît difficile d'approfondir les différentes matières nécessaires à un bon conseil dans ce délai. C'est pourquoi la formation continue est également indispensable.

D'autre part, le programme d'études est déficient sur certains points : certains enseignements sont obsolètes (très anciennes préparations...), d'autres ne sont presque pas traités (interactions médicamenteuses...). Cependant, le déroulement et le contenu des études sont en cours d'évolution, pour être plus proches de la réalité de l'officine.

2. Problème de temps

Les pharmaciens se plaignent depuis longtemps des lourdeurs administratives de la profession.

Ceci implique qu'ils disposent de moins de temps pour être au comptoir de l'officine.

L'acte de conseil est donc souvent plus bref et la vérification du travail des préparateurs rarement effectuée.

Solutions proposées :

→ S'orienter vers le « zéro papier ».

A ce sujet, il est intéressant d'étudier une expérience ayant eu lieu dans les Yvelines et nommée « Sesam sans Vitale ». Pour le patient avec une ordonnance, la délivrance se passe comme partout ailleurs, sauf au moment de la facturation. Le pharmacien n'établit plus de facture subrogatoire, les mentions essentielles concernant l'assuré sont inscrites au dos du duplicata de l'ordonnance, le patient n'ayant plus qu'à signer. Il reste au pharmacien à rayer les vignettes collées aux boîtes et le soir, à télétransmettre à la CPAM les facturations (les ordonnances seront déposées à la caisse dans les jours suivants). L'officine sera remboursée six jours plus tard.

Les confrères concernés se disent plutôt satisfaits : « *Nous n'avons plus qu'une seule impression : le temps gagné nous permet de mieux nous consacrer à la dispensation.* »

[64]

→ Faire des schémas récapitulatifs ou des arbres décisionnels.

Ils serviront de guides pour aller à l'essentiel dans le conseil, sans omettre les points importants, et permettront ainsi un conseil sûr et rapide.

Ils peuvent être effectuées par l'équipe officinale (mais la réalisation prend elle-même du temps) à partir de différents documents ou bien être relevés dans la littérature pharmaceutique.

→ Faire des fiches-conseils.

Préparer à l'avance des fiches-conseils sur les conseils de prises, les conseils hygiéno-diététiques... permet de faire un conseil complet en peu de temps.

Le mieux est de les personnaliser en les faisant réaliser par l'équipe officinale et en apposant le cachet de la pharmacie.

Sinon, de nombreux documents très bien conçus sont à la disposition du pharmacien : les brochures du CESSPF (Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française), les brochures éditées par les laboratoires, le magazine Info-Santé... Le pharmacien peut ainsi se constituer une petite bibliothèque pour le conseil.

3. Problème économique

Du fait des problèmes économiques rencontrés, certaines pharmacies sont en restriction de personnel. Il y a donc une surcharge de travail pour l'ensemble de l'équipe et moins de possibilité, pour le pharmacien titulaire, de déléguer certaines tâches. Ceci aboutit à une diminution du temps passé au comptoir et nous renvoie au problème cité précédemment.

D'autre part, nous avons pu constater une différence dans la qualité de l'acte conseil entre les pharmaciens et les préparateurs. Malgré la qualification différente, bon nombre de titulaires choisissent d'intégrer un préparateur dans leur équipe plutôt qu'un pharmacien pour des raisons économiques.

Solutions proposées :

→ Opter pour l'emploi d'un pharmacien.

Dans la mesure du possible, le pharmacien titulaire doit favoriser ces emplois. De plus, s'entourer d'assistants dispense le titulaire de vérifier leur travail et ceci représente, théoriquement, un gain de temps.

Pour autant, ceci n'est pas la tendance observée actuellement.

→ Créer un poste pour les tâches administratives.

Quand l'emploi d'un pharmacien ou d'un préparateur n'est pas envisageable, le titulaire peut se tourner vers l'emploi d'une personne à temps partiel, pour s'occuper des tâches administratives. De cette façon, il s'en trouve déchargé et devient plus disponible pour la dispensation.

Un sondage réalisé par le groupement Pharmalliance indique que près de 60 % des titulaires estiment à plus de 10 heures le temps qu'ils consacrent chaque semaine au travail administratif. Par ailleurs, plus de 1 sur 2 juge possible l'emploi de personnel administratif au moins à un tiers de temps.

A partir de ces données, une expérience est actuellement en cours de réalisation en Champagne-Ardenne sous le nom de projet Nestor. Elle consiste à partager le temps d'un jeune en formation entre plusieurs officines et a pour double objectif de former des jeunes et de soulager de certains poids les officines. [65]

➔ Réévaluer la marge dégressive lissée (MDL).

Le retour à la linéaire est utopique.

Une réévaluation de la MDL semble plus envisageable (et avait, du reste, été décidée par le gouvernement de Monsieur JUPPE avant d'être annulée par Madame AUBRY en juin 1997).

Ceci améliorerait la situation économique des officines et favoriserait peut-être, à long terme, l'emploi de personnel.

4. Problème de motivation

Certains pharmaciens estiment que leurs compétences et le temps passé à effectuer un conseil en médication officinale ne sont pas rémunérés, bien qu'ils le soient déjà en partie par la marge appliquée à ces produits. C'est pourquoi ils se montrent démotivés dans cette activité.

Solutions proposées :

➔ Mettre en place une rémunération à l'acte.

Il est vrai que nous sommes la seule profession para-médicale à ne pas avoir de codification et de rémunération en fonction de l'acte effectué.

Ce mode de rémunération serait-il envisageable à l'officine ? Sous quelles modalités ?

La réflexion, déjà en cours à ce sujet, doit se poursuivre.

5. Problème de réceptivité de la clientèle

De nos jours, les pharmaciens sont de plus en plus souvent confrontés à des clients pressés et/ou qui pensent pouvoir se prendre en charge. Ce dernier point s'explique par le développement de l'information médicale (presse grand public, émissions télévisées, VIDAL du particulier...mais aussi par la publicité) et l'élévation du niveau socio-professionnel.

L'effet pervers de cette tendance est que cela donne de l'assurance aux clients qui « croient savoir » et cela vulgarise le médicament.

Il en résulte une attitude parfois autoritaire des clients qui ne s'en remettent plus au conseil du pharmacien.

Solutions proposées :

→ Faire des campagnes de publicité.

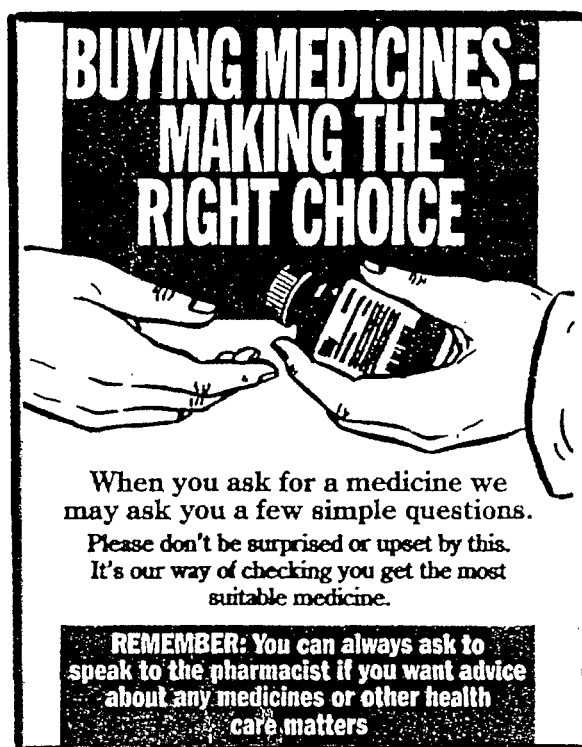
Ces campagnes de publicité peuvent avoir différents objectifs :

- valoriser le médicament : ceci est régulièrement proposé et doit se poursuivre.
- valoriser le pharmacien : de même, ce point a déjà été traité avec, en particulier, les dépliants édités par le Conseil de l'Ordre sur les compétences du pharmacien. Il est également intéressant de leur donner suite.
- valoriser l'acte pharmaceutique et éduquer les consommateurs : ce souhait avait déjà été émis par Jean PARROT, Président du Conseil de l'Ordre, en 1995, suite à la publication de l'enquête *Que Choisir*. Il souhaitait que la Fédération des Consommateurs participe à l'information de ses lecteurs sur un autre plan, en les incitant à appréhender différemment l'acte de dispensation : « *La qualité de l'acte de dispensation dépend aussi des conditions dans lesquelles il est réalisé. Il importe en effet que la personne qui délivre le fasse en dehors de la pression d'un client plus disposé à ressortir rapidement de l'officine avec un sac contenant les médicaments achetés, que réceptif aux avis et recommandations qui pourraient lui être prodigués.* » [66]

Pour éduquer les consommateurs à un entretien pharmaceutique, nous pouvons également mettre en place une campagne, en nous inspirant des Britanniques (schéma 29).

Schéma 29 :

Publicité incitant à un entretien pharmaceutique [67]



Cette publicité peut se traduire ainsi :

ACHETER DES MEDICAMENTS – FAIRE LE BON CHOIX

Quand vous demandez un médicament, nous devons vous poser quelques questions simples.

SVP, ne soyez pas surpris ou fâché par ceci.

C'est notre façon de vérifier que vous allez recevoir le médicament adéquat.

Souvenez-vous : vous pouvez toujours demander à parler au pharmacien si vous voulez des conseils au sujet de médicaments ou d'autres problèmes de santé.

6. Problème d'accès aux données médicales du patient

Au niveau des informations médicales, le pharmacien doit s'en remettre à ce que dit le patient. Or, parfois, celui-ci oublie certaines pathologies et traitements qui le concernent, ou les ignorent, ou encore les déforment (ex : « j'ai mal aux reins » pour le diagnostic d'une insuffisance rénale). Dans d'autres cas (fréquents), les médicaments sont réclamés pour un tiers.

Il faudrait donc trouver un moyen fiable d'accéder aux données médicales du patient.

Solutions proposées :

→ Utiliser la carnet de santé.

Puisque ce système est lancé, le médecin et le patient devraient le prendre au sérieux et le patient pourrait ensuite le présenter au pharmacien, ceci permettant d'éviter les confusions et omissions.

→ Mettre en place une carte à puce santé.

Ce système aurait le même intérêt que le précédent mais il permettrait d'accéder à certaines informations grâce à des codes et ainsi pourrait garder confidentielles d'autres informations, si le client le souhaite.

3.3. SYNTHESE ET AVENIR

PEPCIDAC® et STOMEDINE® ont trouvé leur place dans le marché de la médication des maux d'estomac (non présentée au remboursement).

Ce marché représente 35 % du marché total des médicaments pour maux d'estomac (antiacides et antiulcéreux confondus).

Les deux anti-H2 y atteignent les places de 7,4 % en volume et de 10 % en valeur pour la période de mai 1996 à mars 1997.

Ces deux spécialités ont été mises sur la marché français en avril et mai 1996. Les campagnes télévisées ont débuté en septembre 1996.

Il semblerait que ce soit seulement à ce moment-là que les ventes ont vraiment commencé puisque avant septembre 1996, les ventes étaient très faibles et de septembre 1996 à mars 1997, les pourcentages sont supérieurs à 10 % en volume et à 13 % en valeur (les chiffres présentés plus haut sont donc une moyenne).

Les experts estiment que le conseil représente 30 % des ventes, 70 % des achats étant alors suscités par la publicité.[68]

Cela représente donc des demandes spontanées fréquentes, ce qui correspond au cas de notre enquête.

Face à une demande spontanée de STOMEDINE®, un acte-conseil de qualité suivrait l'arbre décisionnel décrit dans le chapitre MATERIEL ET METHODE et s'attarderait sur 3 points :

- la recherche des symptômes simples ou graves ;
- la recherche d'interactions médicamenteuses ;
- le conseil de la posologie et de la durée maximale du traitement.

Mais, pour l'analyse des résultats, nous sommes restés ouverts à toutes les possibilités de démarche.

En se basant sur ces résultats, nous pouvons dire qu'actuellement les switches ne représentent pas une opportunité pour les pharmaciens et les consommateurs, voire même un danger potentiel.

En matière de switches, la qualité du conseil exige, plus que jamais, d'aborder le conseil de manière différente.

En effet, le pharmacien ne doit plus se contenter d'un rôle de dispensateur mais doit s'investir plus sérieusement dans le conseil de ces médicaments, en respectant quelques étapes essentielles : il doit en fait devenir prescripteur à part entière.

Cette nouvelle attitude est la condition *sine qua non* du succès des switches au niveau de la santé publique et au niveau économique.

De plus, ceci est valorisant pour le pharmacien, comme le souligne Bruno BADER de Plus Pharmacie : « *Les médicaments sortis du vignetté nous offrent des produits de premiers choix pour faire passer auprès du public l'acte de conseil comme un acte de prescription pharmaceutique.* » [69]

Pour devenir prescripteur, le pharmacien doit tout d'abord faire preuve de volonté et s'attacher à éliminer, ou atténuer, les obstacles qui peuvent gêner l'adoption de cette nouvelle attitude. C'est ce que nous avons développé dans la partie « Comment s'améliorer ? ».

De cette façon, les switches pourraient devenir une réelle opportunité pour les pharmaciens, les consommateurs ainsi que les autres partenaires de la santé publique (Sécurité Sociale, médecins, laboratoires pharmaceutiques...).

A l'heure actuelle, la place des switches en France est encore modeste, mais toutes les dispositions sont prises pour que leur développement soit assuré.

Le pharmacien doit donc saisir la chance qui s'offre à lui d'exploiter et de mettre en valeur ses compétences.

Enfin, une réflexion particulière doit être accordée à la publicité grand public faite pour PEPCIDAC® et STOMEDINE®.

D'un point de vue commercial, celle-ci est efficace puisque les ventes ont augmenté.

Cependant deux réserves sont à formuler :

- Premièrement, l'Académie Nationale de Pharmacie, qui a été sollicitée par l'Agence du Médicament pour donner son avis sur différents switches (conformément à l'article R. 5192 du Code de la Santé publique) a fait connaître son désaccord vis-à-vis de cette publicité. Elle l'exprime ainsi : « *L'exonération d'un principe actif à la réglementation des substances vénéneuses ne doit pas être une incitation à la consommation. Or, des spécialités renfermant des antihistaminiques H2 font déjà l'objet d'une large publicité autorisée par contrôle a priori. Nous estimons que, dans l'intérêt de la santé publique, ces spécialités, non dépourvues d'effets indésirables, ne doivent pas faire l'objet de publicité auprès du grand public.* » [70]

- Deuxièmement, il faut souligner le fait que de nombreux pharmaciens, ainsi que les gastro-entérologues, ont montré leur désapprobation à ce sujet. Pour d'autres pharmaciens, la publicité va de paire avec un relâchement de leur vigilance, ce qui est pire.

Les laboratoires pharmaceutiques doivent prendre ces avis en considération car le succès total de leurs spécialités dépend de la cohésion entre le laboratoire et les pharmaciens d'officine.

L'intérêt de la publicité grand public est donc à réévaluer concernant les switches car, à long terme, elle pourrait se révéler préjudiciable.

Il semblerait plus judicieux que les laboratoires demandent un statut de médicaments-conseils pour les switches et se fassent alliés des pharmaciens d'officine.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Karinne MARTIN

TITRE : LE SWITCHING DES ANTIHISTAMINIQUES H2 : DEVELOPPEMENT EN FRANCE ET ENQUETE SUR LEUR DELIVRANCE DANS LA REGION GRENOBLOISE

CONCLUSIONS

Le développement des switches est lancé depuis quelques années en France et semble être un phénomène inéluctable, pour au moins deux raisons :

- pour répondre à certaines attentes des différents partenaires de la santé publique : Sécurité Sociale, pharmaciens d'officine, consommateurs, médecins, laboratoires pharmaceutiques ;
- pour s'aligner avec les autres pays d'Europe, en avance sur la France.

Les switches donnent une nouvelle dimension à la médication officinale. D'une efficacité prouvée mais non dénués de risques, ils réclament une attention particulière lors de leur délivrance.

L'enquête réalisée sur la délivrance des antihistaminiques H2 (en particulier STOMEDINE®) dans la région grenobloise nous a apporté des renseignements très instructifs et nous a permis d'évaluer les pratiques professionnelles des officinaux dans ce contexte.

A l'heure où nous entendons parler de Qualité de toute part, il semble qu'elle ne soit pas assurée sur ce point précis.

Les pratiques professionnelles observées révèlent un investissement insuffisant du pharmacien (ou du préparateur) dans le conseil de ces switches : les recherches et les conseils, quand ils existent, sont trop succincts la plupart du temps.

Pour ces médicaments, le pharmacien doit reconsidérer son attitude : de dispensateur, il doit se convertir en PRESCRIPTEUR, afin de jouer pleinement son rôle d'acteur de santé publique.

Pour ce faire, le pharmacien doit tout d'abord faire preuve d'une volonté manifeste.

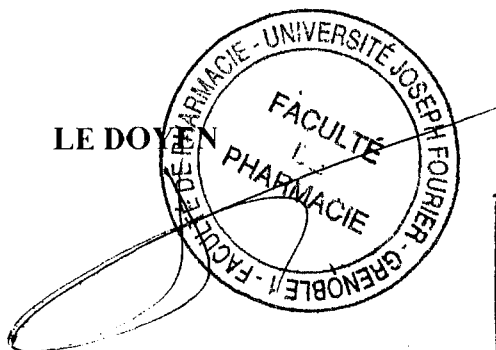
Ensuite, il s'avère nécessaire de modifier plusieurs paramètres dans son environnement (formation, gestion du temps, économie, motivation, éducation de la clientèle, accès aux données médicales du patient) pour lui permettre d'optimiser ses pratiques professionnelles et ainsi garantir un conseil approprié, sûr et efficace, en somme : un conseil de qualité.

Seules cette volonté et ces modifications assureront aux switches le succès escompté en terme de santé publique, d'économie et de satisfaction du pharmacien et du consommateur.

A l'avenir, les pharmaciens doivent se montrer performants dans le conseil des switches pour contribuer à la construction, plus générale, d'une Officine de Qualité.

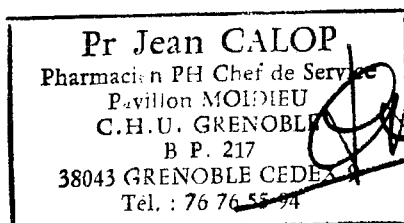
VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le



PROFESSEUR Alain FAVIER

LE PRESIDENT DE THESE



PROFESSEUR Jean CALOP

BIBLIOGRAPHIE

- 1 BRAUD G.
Retour à la case départ
Le Moniteur des Pharmacies, n° spécial nov. 1994 : 8-12
- 2 Anonyme
Automédication : quelle définition ?
Le Quotidien du Pharmacien, 21 octobre 1996, n° 1582 : 5
- 3 PHILBERT T., CAULIN C.
Personne ne veut de l'automédication
Le Moniteur des Pharmacies, n° spécial nov. 1994 : 6-7
- 4 BRAUD G.
Le temps des switches
Le Moniteur des Pharmacies, n° spécial nov. 1994 : 19-20
- 5 BOITEUX A.
To switch or not to switch ? Pour de nouvelles molécules en vente libre
Pharmaceutiques, novembre 1994, n° 21 : 41-46
- 6 POUZAUD F.
Dossier médicament familial : attention au départ
Le Moniteur des Pharmacies, 9 novembre 1996, n° 2188 : 19-52
- 7 Statistiques GERS et Pharmastat
Tableau de bord économique
Le Pharmacien de France, 1997, n° 12 : 4
- 8 MORISSON J.
Le grand chantier pour développer la médication familiale
Pharmaceutiques, mars 1996, n° 35 : 46-50
- 9 Anonyme
Tendances
Le Moniteur des Pharmacies, n° spécial nov. 1994 : 15

- 10 DOUKHAN D.
Le véritable enjeu des switches
Le Quotidien du Pharmacien, 21 octobre 1996, n° 1582 : 6-7
- 11 Dossier technique de STOMEDINE®
Laboratoires SMITHKLINE BEECHAM Santé et Hygiène
- 12 Anonyme
Are H2 receptor antagonist safe over the counter drugs ? Five years experience
in Denmark suggests that they are.
British Medical Journal, 1994, 309 : 493-494
- 13 LE GARNIER, DELAMARE
Dictionnaire des termes de médecine, 24^{ème} édition
Editions MALOINE, Paris 1995
- 14 MACOUIN J.P.
Dossier du mois : Halte au feu
Le Trébuchet, août-sept. 1996, n° 162 : 19-35
- 15 MINAIRE Y.
Rappel de la physiologie de la sécrétion et de la motricité gastrique
In : MIGNON M. (coordinateur)
Gastro-entérologie : Précis des maladies de l'appareil digestif
Editions ELLIPSES, Paris 1992 : 276-290
- 16 POUZAUD F.
Le cahier pratique du Moniteur : les pathologies gastriques
Le Moniteur des Pharmacies, 30 nov.1996, n° 2191 : 37-48
- 17 LEWIN M.J.M.
Sécrétion de l'acide chlorhydrique gastrique : mécanismes de stimulation et
médicaments inhibiteurs
In : DIVE Ch. (coordinateur)
La maladie ulcéreuse : progrès en hépato-gastro-entérologie
Editions DOIN, Paris 1990 : 25-34

- 18 WALDUM H.L., BRENNAN E., KLEVELAND P.M., SANDVIK A.K., SYVERSEN U.
The use of gastric acid-inhibitory drugs, physiological and pathological considerations
Aliment Pharmacol. Ther. 1993, 7 : 589-596
- 19 MEUNIER P., MINAIRE Y., LAMBERT R.
La digestion, 2^{ème} édition
Editions SIMEP, Paris, 1988 : 39
- 20 Dictionnaire des spécialités VIDAL®
Editions OVP, Paris 1996
- 21 SOUQUET J.C., LAMBERT R.
Maladie ulcéreuse et inhibition de la sécrétion acide
In : DIVE Ch. (coordinateur)
La maladie ulcéreuse : progrès en hépato-gastro-entérologie
Editions DOIN, Paris 1990 : 151-160
- 22 VALLOT T., VATIER J.
Les antisécrétoires gastriques
In : SCHORDERET M. et ses collaborateurs
Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, 2^{ème} édition
Editions FRISON-ROCHE, Paris 1992 : 573-582
- 23 VALLOT T., VATIER J., MIGNON M.
Les antisécrétoires gastriques
In : GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G.
Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique, 2^{ème} édition
Editions Expansion Scientifique Française, Paris 1988 : 1763-1784
- 24 PIERI F., KIRKIACHARIAN S.
Médicaments des réactions allergiques immunitaires et inflammatoires
In : Pharmacologie et thérapeutique, 2^{ème} édition
Editions ELLIPSES, Paris 1992 : 233-234

- 25 SMITH J.L.
Clinical pharmacology of famotidine
Digestion, 1985, 32, suppl.1 : 15-23
- 26 DUPONT C.
Dossier : l'ulcère gastro-duodénal
Le Moniteur des Pharmacies, 14 et 21 sept.1996, n° 2180 : 42-44 et n°2181 : 33-34
- 27 VALLOT T., MIGNON M.
Ulceré gastro-duodénal. Traitement de la phase aiguë et traitement d'entretien : choix thérapeutique.
In : DIVE Ch. (coordinateur)
La maladie ulcéreuse : progrès en hépato-gastro-entérologie.
Editions DOIN, Paris 1990 : 179-188
- 28 Anonyme
Ulcères : concurrence anti-H2 et IPP
Pharmaceutiques, dec.1995, n° 32 : 22
- 29 BLONDON H., BERGMANN J.F.
Les ulcères à l'heure d'Helicobacter
Pharmaceutiques, nov.1995, n° 31 : 57-58
- 30 LEREBOURS E.
Les dossiers du pharmacien : les pathologies oesophagiennes bénignes
Impact pharmacien, déc. 1996, n° 12 : 27-42
- 31 Les Laboratoires SMITHKLINE BEECHAM Santé et Hygiène
Partie du dossier soumis à la commission d'A.M.M.
1996
- 32 Notice de la spécialité PEPCIDAC®
Laboratoires J.P. MARTIN / JOHNSON & JOHNSON / MSD
1996

- 33 Notice de la spécialité STOMEDINE®
Laboratoires SMITHKLINE BEECHAM Santé et Hygiène
1996
- 34 VIAL T.
Réalités des interactions médicamenteuses avec la cimétidine
Espaces thérapeutiques
J. Pharm. Clin. 1992, 11 : 54
- 35 RODDE D.
Dossier : Interactions médicamenteuses : les cytochromes P 450 responsables,
mais pas coupables
Le Moniteur des Pharmacies, 12 nov.1994, n° 2097 : 12-21
- 36 DELCHIER J.C.
Interactions des inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique avec le système
microsomal d'oxydation des médicaments
In : MIGNON M. (coordinateur)
Gastro-entérologie : Précis des maladies de l'appareil digestif
Editions ELLIPSES, Paris 1992 : 185-196
- 37 Complément : Interactions médicamenteuses VIDAL® 1995
Editions OVP, Paris 1995
- 38 FERNANDES E., MICHAEL MELWIEZ F.
Ranitidine and théophylline
Ann. Intern. Med., 1984, 100 : 459
- 39 GARDNER M.E., SIKORSKI G.N.
Ranitidine and théophylline
Ann. Intern. Med., 1985, 102 : 559
- 40 SKINNER M.H., LENERT L., BLASCHKE T.F.
Theophylline toxicity subsequent to ranitidine administration : a possible drug-
drug interaction
The American Journal of Medicine, 1989, 86 : 129-132

- 41 DIETEMANN-MOLARD A., POPIN E., OSWALD-MAMMOSSER M.,
COLAS DES FRANCS V., PAULI G.
Intoxication à la théophylline par interaction avec la ranitidine à dose élevée
La Presse Médicale, 1988, 17 : 280
- 42 RUFF. F.
Absence d'interaction théophylline-ranitidine
La Nouvelle Presse Médicale, 1982, 11 : 3512
- 43 WILLIAM KELLY H.
Comment : ranitidine does not inhibit theophylline metabolism
DICP, The Annals of Pharmacotherapy, 1991, 25 : 1139-1141
- 44 CHIMANIAN R.M., MIGNOT G., SPREUX A., JEAN-GIRARD C.,
HOFLIGER P.
Tolérance à la famotidine : étude du réseau médecins sentinelles en
pharmacovigilance
Thérapie, 1992, 47 : 239-243
- 45 Anonyme
Médicaments avec publicité grand public : famotidine et cimetidine
La Revue Prescrire, janv.1997, tome 17, n° 169 : 28-33
- 46 ANDERSEN M., SCHOU S.
Adverse reactions to H₂-receptor antagonists in Denmark before and after
transfert of cimetidine and ranitidine to over-the-counter status
Pharmacology and Toxicology 1991, 69 : 253-258
- 47 Les Fiches de Transparence
Agence du médicament
Octobre 1994, Paris
- 48 Anonyme
Drugs interaction facts. Facts and comparisons
Editor : David S. Tatro, Saint Louis Missouri, April 1994 :702

- 49 REITBERG D.P., BERNHARD H., SCHENTAG J.J.
Alteration of theophylline clearance and half-life by cimetidine in normal volunteers
Annals of Internal Medicine, 1981, 95 : 582-585

- 50 STOCKLEY I.H.
Drug Interactions Third Edition
Editions Blackwell Scientific Publications, Oxford 1994, chapter 22 : 750

- 51 CAMPBELL M.A., PLACHETKA J.R., EDWARD JACKSON J., MOON J.F., FINLEY P.R.
Cimétidine decreases theophylline clearance
Annals Of Internal Medicine, july 1981, vol.95, number 1 : 68-69

- 52 WIENBERGER M.M., SMITH G., MILAVETZ G., HENDELS L.
Decreased theophylline clearance due to cimetidine
The New England Journal of Medicine, march, 1981, 304 : 672

- 53 LOFGREN R.P., GILBERTSON R.A.
Cimetidine and theophylline
Annals Of Internal Medicine, march 1982, vol.96, number 3 : 378

- 54 UZZAN D., UZZAN B., BERNARD N., CAUBARRERE I.
Interaction médicamenteuse de la cimétidine et de la théophylline
La Nouvelle Presse Médicale, mai 1982, 11, n° 25 : 1950

- 55 PRIDE M., DEAMER R.L.
Over-The-Counter cimetidine and theophylline interaction
American Family Physician, dec.1995, 52, 8 : 2180

- 56 GONZALEZ E.R., GRILLO J.A.
Over-The-Counter Histamine2-blocker therapy
The Annals of Pharmacotherapy, march 1994, vol.28 : 392-395

- 57 HOLT S.
Over-The-Counter Histamine H2-receptor antagonists. How will they affect the treatment of acid-related diseases ?
Drugs 1994, 47, 1 : 1-11

- 58 LARIVIERE C .
Les anti-H2 en vente libre : une réalité prochaine
Québec Pharmacie, oct.1995, vol.42, n° 9 : 845-849
- 59 MACOUIN J.P.
Dossier du mois : Halte au feu
Le Trébuchet, âout-sept.1996, n° 162 : 19-35
- 60 Laboratoires ROQUES
Reflux gastro-oesophagien : règles d'hygiène de vie
Brochure destinée aux patients
- 61 SWARTZ D.
Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes
Editions Flammarion Med. Sciences, Paris 1963
- 62 A.F.S.G.P.
Pourquoi et comment dynamiser le marché de la médication familiale ?
Compte-rendu de la 1^{ère} Journée Professionnelle de la Médication Familiale,
Paris, 15 juin 1993
- 63 T.P.
Anti-H2 : les gastro-entérologues aigris
Le Moniteur des Pharmacies, janv.1997, n° 2198 : 10
- 64 PRINGENT A.
Télétransmission : les Yvelines découvrent le zéro papier
Le Moniteur des Pharmacies, janv.1997, n° 2197 : 11
- 65 BRIARD C.
Remède antichômage
Le Moniteur des Pharmacies, mai 1997, n° 2212 : 20
- 66 Anonyme
Les Pharmaciens font-ils leur métier ? L'Ordre vérifie.
Les Nouvelles Pharmaceutiques, sept.1995, n° 96 : 4

- 67 BOND C.M., BRADLEY C.
Over-The-Counter Drugs : the interface between the community pharmacist and patients.
British Medical Journal, march 1996, 312 : 758-760
- 68 JOSSERAND L.
La double vie des anti-H2
Le Pharmacien de France, 1997, n° 12 : 47-49
- 69 SAUREL V.
Switches : ce qu'ils vont changer pour l'officine.
Le Quotidien du Pharmacien, oct.1996, n° 1582 : 13
- 70 Anonyme
Académie Nationale de Pharmacie
Actualités Pharmaceutiques, avril 1997, n° 352 : 6

ANNEXES

SOMMAIRE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : LES SWITCHES EN EUROPE (JUN 1996)

ANNEXE 2 : LISTE DES DENOMINATIONS COMMUNES INTERNATIONALES (DCI) SUSCEPTIBLES D'ETRE « SWITCHEES » EN FRANCE (SOUS CERTAINES FORMES)

ANNEXE 3 : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT VIDAL® DE STOMEDINE® ET NOTICE DE STOMEDINE®

ANNEXE 4 : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT VIDAL® DE PEPCIDAC® ET NOTICE DE PEPCIDAC®

ANNEXE 5 : : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT VIDAL® DE EUPHYLLINE LA 200mg®

ANNEXE 6 : GRILLE D'EVALUATION DE L'ATTITUDE DE L'EQUIPE OFFICINALE FACE A UNE DEMANDE SPONTANEE DE STOMEDINE®

ANNEXE 7 : GUIDE D'UTILISATION DE LA GRILLE D'EVALUATION

ANNEXE 8 : CODIFICATION DES GROUPES DE RUBRIQUES POUR L'ELABORATION DES FORMULES

ANNEXE 9 : DETAIL DES RESULTATS APRES CODIFICATION

ANNEXE 10 : LES DIFFERENTES FORMULES ET LEURS RESULTATS

ANNEXE 11 : IMPORTANCE DU CONSEIL DU PHARMACIEN (ENQUETE SOFRES)

ANNEXE 1
LES SWITCHES EN EUROPE (JUN 1996) [6]

(voir pages suivantes)

Pays Molécule	France	Belgique	Danemark	Allemagne	Italie	Pays-Bas	Espagne	Suisse	Royaume-Uni
Aciclovir (topique)	OTC 1997	OTC 1995	OTC	OTC 1992	Rx	OTC 1996	Rx	OTC 1994	OTC 1993
Ambroxol	Rx	Rx		OTC 1984	Rx	NR	Rx	Rx	NR
Amphotéricine (topique)	Rx	OTC	Rx	Rx	Rx	Rx	Rx	Rx	Rx
Astémizole	Rx	OTC	OTC	OTC 1989	Rx	Rx	Rx	OTC	OTC 1989
Béclométasone (nasal)	Rx	Rx	Rx	OTC 1996	Rx	Rx	Rx	Rx	OTC 1993
Bromhexine	Rx	OTC	OTC	OTC	OTC	OTC	OTC	OTC	Rx
Cétirizine	Rx	Rx	Rx	OTC 1995	Rx	OTC	Rx	Rx	OTC 1993
Cimétidine	OTC 1996	Rx	OTC 1989	Rx	OTC 1993	Rx	Rx	Rx	OTC 1993
Cromoglycate (sodium)	Rx	Rx	Rx	OTC	Rx	OTC 1992	OTC	OTC	OTC 1993
Diffunisal	Rx	Rx	Rx	Rx	OTC	Rx	Rx	Rx	Rx
Econazole	OTC	OTC	OTC	OTC	OTC	OTC	Rx	OTC	OTC 1992
Erythromycine (topique)	Rx	OTC	Rx	Rx	Rx	Rx	Rx	Rx	Rx
Famotidine	OTC 1996	Rx	Rx	Rx	Rx	Rx	Rx	Rx	OTC 1993
Ibuprofène (oral)	OTC	OTC	OTC	OTC 1989	OTC 1984	OTC	OTC	OTC	OTC 1983
Ibuprofène (topique)	OTC	OTC	OTC	OTC 1989	OTC 1984	OTC	OTC	OTC	OTC 1983
Kétoconazole (topique)	Rx	Rx	OTC	OTC 1987	OTC	Rx	Rx	Rx	OTC

Lopéramide	OTC	OTC	OTC	OTC 1993	Rx	OTC	Rx	OTC	OTC 1983
Miconazole (topique)	OTC	OTC	OTC	OTC	OTC	OTC	Rx	OTC	OTC 1986
Minoxidil (topique)	Rx	Rx	OTC	Rx	Rx	OTC	OTC	OTC	OTC 1994
Naphthazoline	Rx	OTC		OTC	OTC	Rx	OTC	OTC	
Nicotine (gomme)	OTC 1996	OTC	OTC	OTC 1994	OTC	OTC 1992	OTC 1995	OTC	OTC 1991
Nicotine (patch)	Rx	Rx	OTC 1993	OTC 1994	OTC 1993	OTC 1995	OTC	Rx	OTC 1991
Nystatine	Rx	OTC	Rx	OTC	Rx	Rx	Rx	Rx	Rx
Oxatomide	Rx	Rx	NR	Rx	Rx	OTC	Rx	Rx	Rx
Oxymétazoline	Rx	OTC	OTC	OTC	OTC	OTC	OTC	OTC	OTC
Peroxyde de benzoyle (topique)	Rx	OTC		OTC	OTC	OTC	OTC	OTC	OTC
Piroxicam (topique)	Rx	OTC	OTC	OTC 1994	OTC	Rx	Rx	OTC	Rx
Ranitidine	Rx	Rx	OTC 1989	Rx	Rx	OTC 1996	Rx	OTC 1996	OTC
Sucralfate	OTC 1994	Rx	OTC	Rx	Rx	OTC	Rx	Rx	Rx
Terfénadine	Rx	OTC	OTC	OTC 1986	Rx	OTC 1996	Rx	OTC	OTC 1984
Trétinoïne (topique)	Rx	Rx	OTC	Rx	Rx	Rx	Rx	Rx	Rx
Triamcinolone (topique)	Rx	OTC	Rx	Rx	Rx	Rx	Rx	Rx	Rx

Nombre total de switches *	10	18	19	21	14	18	10	17	20
-------------------------------	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Légende :

OTC : médicament familial (non remboursable en vente libre)

1996 : année du switch

Rx : uniquement sur prescription

NR : non enregistré

*Liste non exhaustive

ANNEXE 2

**Liste des Dénominations Communes Internationales (DCI) susceptibles d'être
« switchées » en France (sous certaines formes) [10]**

Classe thérapeutique	DCI	Classe thérapeutique	DCI
Anesthésiques	Oxybuprocaïne	Antifongiques (suite)	Natamycine
	Prilocaine		Nystatine
Analgésiques	Benzydamine		Sulconazole nitrate (topique)
	Diffunisal		Trebinafine
	Paracétamol et dihydrocodéine	Anti-infectieux	Amphotéricine
Antiallergiques	Acrivastine		Butoconazole
	Astémizole		Chloramphénicol
	Azatadine		Cilastatine
	Béclométhasone		Clindamycine (topique)
	Cétirizine		Erythromycine (topique)
	Acide cromoglicique		Idoxuridine (topique)
	Cromoglycate de sodium		Mupirocine (topique)
	Loratadine		Tétracycline
	Oxatomide	Anti-inflammatoires	Felbinac (topique)
	Triamcinolone		Indométacine (topique)
Antifongiques	Bifonazole		Acide méfénamique
	Fluconazole (oral)		Naproxène (topique)
	Itraconazole (topique)		Piroxicam (topique)
	Kétoconazole (topique)		Prednisolone (topique)
	Miconazole et hydrocortisone (topique)	Cardiovasculaire	Nitroglycérine

Dermatologie	Peroxyde de benzoyle (topique)
	Trétinoïne (topique)
Gastroentérologie	Scopolamine
	Mébévérine
	Métoclopramide
	Nizatidine
	Phénolphtaléine
	Ranitidine
Gynécologie	Levonorgestrel et éthinyl-estradiol
	Estriol (vaginal)
Métabolisme et nutrition	Sélénium
Squelette et muscles	Orphénadrine
	Pyritinol
	Tolmétine
Parasitologie	Mé bendazole
Pneumologie	Ambroxol
	Bromhexine
	Dihydrocodéine
	Flunisolide
	Orciprénaline
Vasoconstricteurs	Naphtazoline
	Oxymétazoline
	Xylométhazoline
Divers	Haloprogrine (topique)
	Minoxidil (topique)
	Nicotine (patch)

ANNEXE 3

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT VIDAL® DE STOMEDINE® ET NOTICE DE STOMEDINE®

STOMEDINE® cimétidine

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé effervescent (blanc) : Tube de 10.

COMPOSITION	p cp	p tube
Cimétidine (DCI)	200 mg	2 g

Excipients : benzoate de sodium, diméticone, aspartam, saccharine sodique, acide citrique, bicarbonate de sodium. Arôme : orange, mandarine.

1 comprimé libère 1,8 g de citrates.

INDICATIONS

Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien lorsque les règles hygiénodietétiques ne se sont pas montrées efficaces.

POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

Prendre 1 comprimé au moment des crises douloureuses sans dépasser 2 comprimés par jour.

La posologie maximale par 24 heures est limitée à 400 mg, soit 2 comprimés par jour.

La durée maximum du traitement est de 5 jours.

Les comprimés effervescent sont à dissoudre dans un demi-verre d'eau.

CONTRE-INDICATIONS

- Enfant (moins de 15 ans).
- Hypersensibilité connue à la cimétidine.
- Phénylcétonurie.

Relative : Phénytoïne (cf Interactions médicamenteuses).

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

Ce médicament est réservé à l'adulte

Précautions d'emploi :

Bien que la posologie de 400 mg par jour soit adaptée au sujet âgé et à l'insuffisant rénal ou hépatique, il convient d'interrompre le traitement s'il survient un état confusionnel ou une bradycardie sinusale importante.

Le traitement ne devra pas excéder 5 jours, sans avis médical.

En cas de persistance des troubles, une recherche étiologique devra être effectuée.

En cas de régime désodé ou hyposodé, tenir compte de la teneur en sodium soit environ 403 mg par comprimé effervescent.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La cimétidine, inhibant certains mécanismes enzymatiques hépatiques (cytochrome P450) et réduisant le flux sanguin hépatique, peut modifier l'effet de médicaments métabolisés par le foie.

Les taux plasmatiques sont augmentés et des signes de surdosage peuvent apparaître.

Association déconseillée :

- Phénytoïne : si elle ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, dosage des taux plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

- Acénocoumarol, phénindione, warfarine : augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cimétidine et 8 jours après son arrêt.
- Carbamazépine.
- Chlordiazépoxyde et diazépam : risque accru de somnolence dont il faudra prévenir les patients en particulier en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.
- Labétalol, métoprolol, propranolol : risque de majoration de l'activité et bradycardie.
- Lidocaïne (voie parentérale).
- Moclobémide (IMAO sélectifs).
- Nifédipine : augmentation de l'effet hypotenseur.
- Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium) : diminution de l'absorption digestive de la cimétidine lorsqu'ils sont administrés au même moment. Il est souhaitable de les prendre à distance (plus de 2 heures).
- Théophylline (et, par extrapolation, les dérivés de la théophylline) : pour tous ces produits, la précaution d'emploi comporte une surveillance clinique accrue du patient durant le traitement par la cimétidine et après son arrêt. Un ajustement de la posologie peut être nécessaire.

Associations à prendre en compte :

- Carmustine : toxicité médullaire accrue.
- Ciclosporine : augmentation des taux circulants.

GROSSESSE et ALLAITEMENT

Grossesse : bien que des études de tératogénèse expérimentales aient été négatives et que les observations cliniques n'aient pas montré, jusqu'à présent, d'effets néfastes sur le produit de la conception, la cimétidine passant la barrière placentaire, son utilisation chez la femme enceinte est à vérifier pendant la grossesse.

Allaitement : en cas d'allaitement ou de désir d'allaitement et compte tenu du passage de la cimétidine dans le lait maternel, l'utilisation de ce produit n'est pas recommandée.

[DC] EFFETS INDÉSIRABLES

Quelques cas de diarrhées, douleurs musculaires, céphalées, étourdissements, éruptions cutanées, états fébriles ont été signalés.

Une élévation transitoire des transaminases, réversible à l'arrêt du traitement, et une augmentation légère de la créatininémie ont été observées.

Ont également été rapportés, réversibles à l'arrêt du traitement :

- des gynécomasties et galactorrhées,
- des états confusionnels spécialement chez les sujets âgés et en cas d'insuffisance rénale sévère,
- de rares cas de bradycardie sinusale (surtout par voie injectable),
- de rares cas d'hépatite, de néphrite interstitielle, de pancréatite et de réaction de type anaphylactique,
- une diminution des leucocytes et des cas d'agranulocytose (environ 3 par million de malades traités par la cimétidine) chez des patients généralement dans un état grave et recevant par ailleurs d'autres médicaments réputés avoir cet effet,
- une diminution des plaquettes (environ 3 par million de malades traités par la cimétidine) et de rares cas de pancytopenie.

[DC] SURDOSAGE

Des cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 20 g de cimétidine ont été rapportés, sans conséquences graves. Il existe cependant un risque de crises convulsives. Un lavage gastrique associé à un traitement symptomatique peut être justifié. Selon les études de toxicité aiguë à très fortes doses chez l'animal, il apparaît que dans des cas très graves, il peut être nécessaire de pratiquer une ventilation assistée et d'administrer des anticonvulsivants.

[PP] PHARMACODYNAMIE

Antihistaminique H₂ (A : appareil digestif et métabolisme).

La cimétidine est un antisécrétoire gastrique, antagoniste des récepteurs H₂ à l'histamine. L'administration de 200 mg de cimétidine entraîne dès la première heure une chute de l'acidité gastrique basale, l'effet se prolongeant au-delà de 1 h 30.

La cimétidine inhibe la sécrétion acide maximale stimulée par l'histamine, la pentagastrine, l'insuline, la caféine ou par les aliments et abaisse le débit total de pepsine par diminution du volume du suc gastrique. La cimétidine n'altère pas la production de mucus, ne modifie pas l'évacuation gastrique, n'affecte pas la sécrétion pancréatique et est sans effet sur le sphincter œsophagien inférieur. La cimétidine exerce à fortes doses chez l'animal un faible effet anti-androgénique. Chez l'homme, un blocage au niveau des récepteurs androgéniques périphériques a été évoqué.

[PP] PHARMACOCINÉTIQUE

La cimétidine est absorbée rapidement après administration par voie orale et sa biodisponibilité est de 70 %. Le temps de demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. L'administration de cimétidine au moment des repas prolonge la durée des taux sanguins efficaces. L'élimination se fait par voie rénale essentiellement, 70 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines en grande partie non métabolisés. La clairance de la cimétidine décroît avec l'âge. La cimétidine franchit la barrière placentaire et est excrétée dans le lait.

AMM 340 775.9 (1995, révisée 1996).

Non remb Séc soc. GP.

SMITHKLINE BEECHAM Santé et Hygiène
5, esplanade Charles-de-Gaulle, BP 306
92003 Nanterre cedex. Tél : 01 46 98 44 00



Stomedine®

200 mg cimétidine

10 comprimés effervescents

- Ce médicament est une spécialité d'AUTOMEDICATION destinée à être utilisée sans consultation ni prescription d'un médecin.
- La persistance des symptômes, l'aggravation ou l'apparition de nouveaux troubles imposent de prendre un avis médical.
- Lisez attentivement la notice, et pour toute précision, comme en cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.

PRESENTATION DU MEDICAMENT

Composition :

Pour un comprimé :
Cimétidine base 200 mg
Excipients : benzoate de sodium, diméticone, aspartam, saccharine sodique, arômes orange/mandarine, acide citrique, bicarbonate de sodium (couple effervescent libérant 1,8 g de citrates).

Boîte de 10 comprimés effervescents.

Classe pharmaco-thérapeutique :
Anti-histaminique H2
(A : appareil digestif et métabolisme)

DANS QUEL CAS UTILISER CE MEDICAMENT ?

- Brûlures d'estomac (excès d'acidité gastrique)
- Remontées ou renvois acides (pyrosis)
- Aigreurs d'estomac

INFORMATION A LIRE AVANT LA PRISE DE CE MEDICAMENT

Dans quel cas ne pas utiliser ce médicament ?

- Chez l'enfant de moins 15 ans

- En cas de phénylcétonurie
- Si vous êtes allergique à l'un des composants (notamment à la cimétidine)
- Si vous prenez de la Phénytoïne

En cas de doute, vous devez demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Mises en garde spéciales

Ne laissez pas ce médicament à la portée des enfants.

Précautions d'emploi

Utiliser ce médicament avec précautions :

- en cas de régime sans sel ou peu salé : chaque comprimé effervescent contient environ 403 mg de sodium.
- chez les personnes âgées, ou en cas d'insuffisance rénale (défaillance des fonctions du rein) ou hépatique (défaillance des fonctions du foie). Demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

Interactions médicamenteuses et autres interactions

Afin d'éviter d'éventuelles interactions nocives entre plusieurs médicaments, et notamment avec la phénytoïne, signalez à votre médecin ou à votre pharmacien tout traitement en cours.

- La cimétidine peut augmenter l'effet de certains médicaments métabolisés par le foie.
- Les antiacides peuvent diminuer l'effet de la cimétidine, il convient d'espacer les prises de 2 heures entre les deux médicaments.

Ce médicament contient de la cimétidine. D'autres médicaments en contiennent. Ne les associez pas, afin de ne pas dépasser les doses maximales conseillées (voir mode d'emploi et posologie).

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

Ne prenez pas ce médicament sans avoir demandé l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament alors que vous êtes enceinte est à éviter.

Prévenez le médecin chargé de votre grossesse ; il vous conseillera un traitement antiacide plus adapté à votre état.

Ce médicament passe dans le lait maternel.

En conséquence, il convient de ne plus l'utiliser si vous désirez allaiter.

Liste des excipients dont la connaissance est nécessaire pour une utilisation sans risque chez certains patients.

Aspartam

COMMENT UTILISER CE MEDICAMENT ?

Posologie

Adulte et enfant de plus de 15 ans : Prendre un comprimé au moment des crises douloureuses sans dépasser deux comprimés par jour.

Mode et voie d'administration

Voie orale.

Les comprimés effervescents sont à dissoudre dans un verre d'eau.

Fréquence et moment d'administration

Prendre le comprimé au moment de la crise douloureuse.

Si les douleurs persistent plus d'une heure après la première prise, prendre un deuxième comprimé, sans dépasser deux comprimés par jour.

Durée du traitement

Ne pas dépasser une durée d'utilisation de 5 jours.

Si l'intensité ou la fréquence des symptômes persiste sans amélioration ou s'aggrave après 5 jours de traitement, ne pas augmenter la dose, mais demander avis à votre médecin.

Conduite à tenir en cas de surdosage

En cas de surdosage accidentel, arrêtez le traitement et contactez rapidement votre médecin.

EFFETS NON SOUHAITES ET GENANTS

Comme tout produit actif, ce médicament peut chez certaines personnes entraîner des effets plus ou moins gênants :

- diarrhée, douleurs musculaires, étourdissements, éruptions cutanées, fièvre,
- gonflement des seins, écoulement de lait,
- confusion spécialement chez le sujet âgé et en cas d'insuffisance rénale,
- ralentissement du rythme cardiaque (surtout lorsque le médicament est utilisé par voie injectable),
- inflammation du foie, du rein, du pancréas,
- réaction allergique,
- élévation dans le sang du taux de certaines valeurs biologiques (transaminases, créatinine),
- diminution des globules blancs, des globules rouges et/ou des plaquettes sanguines

Signalez à votre médecin ou votre pharmacien tout effet non souhaité et gênant qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

CONSERVATION

Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur l'emballage.
Ce médicament doit être conservé à l'abri de l'humidité.

CONSEIL / EDUCATION SANITAIRE

Parallèlement à l'emploi de ce médicament, il est recommandé de suivre certaines règles hygiéno-diététiques :

- Ne pas dormir à plat (surélever la tête du lit),
- Ne pas se coucher immédiatement après le repas,
- Eviter :
 - les repas irréguliers ou trop abondants,
 - le tabac,
 - les aliments irritants (épices, alcool),
 - les situations stressantes.

DATE DE REVISION DE LA NOTICE

Avril 96

Exploitant : SmithKline Beecham Santé & Hygiène
5, Esplanade Charles de Gaulle - 92000 Nanterre

Fabricant : SmithKline Beecham Lab. Pharm
92000 Nanterre

SB SmithKline Beecham

ANNEXE 4

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT VIDAL® DE PEPCIDAC® ET NOTICE DE PEPCIDAC®

PEPCIDAC® famotidine

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (rose) : Boîte de 12.

COMPOSITION

	p cp	p boîte
Famotidine (DCI)	10 mg	120 mg
Excipients : Noyau : amidon de maïs pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, talc, stéarate de magnésium. Enrobage : hypromellose, hydroxypropylcellulose, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge.		

INDICATIONS

Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien lorsque les règles hygiénodietétiques ne se sont pas montrées efficaces.

POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.

Prendre 1 comprimé une heure avant les repas et, si besoin, au moment des crises douloureuses sans dépasser 2 comprimés par jour.

La posologie maximale par 24 heures est limitée à 20 mg, soit 2 comprimés par jour.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Le début de l'efficacité symptomatique peut être retardé.

La durée maximum du traitement est de 2 semaines.

CONTRE-INDICATIONS

- Enfant (moins de 15 ans).

- Hypersensibilité à l'un des constituants de ce médicament.

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

- Ce médicament est réservé à l'adulte.

- La tolérance et l'efficacité de la famotidine n'ont pas été étudiées chez l'enfant.

Précautions d'emploi :

- En cas de persistance des troubles, une recherche étiologique devra être effectuée.

- Le traitement ne devra pas excéder 2 semaines sans avis médical.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'administration concomitante d'antiacides (topiques gastro-intestinaux) aux posologies recommandées n'entraîne pas une diminution cliniquement significative de la biodisponibilité de la famotidine.

GROSSESSE et ALLAITEMENT

Grossesse :

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de risque tératogène.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le nombre de grossesses documentées exposées à la famotidine est insuffisant à ce jour pour pouvoir exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, l'utilisation de la famotidine est à éviter pendant la grossesse.

Allaitement : en cas d'allaitement ou de désir d'allaitement et compte tenu du passage de la famotidine dans le lait maternel, l'utilisation de ce produit n'est pas recommandée.

EFFETS INDÉSIRABLES

La famotidine est généralement bien tolérée.

Ont été rapportés :

Rarement : céphalées, vertiges, constipation et diarrhées.

Encore plus rarement : sécheresse de la bouche, nausées et/ou vomissements, gêne ou ballonnement abdominal, anorexie, fatigabilité, rash, prurit, urticaire, anomalies des enzymes hépatiques, ictère cholestatique, anaphylaxie, œdème angioneurotique, arthralgies.

Très exceptionnellement : épidermolyse toxique.

SURDOSAGE

A ce jour, aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Des patients ont toléré des doses allant jusqu'à 800 mg/jour sur plus d'un an, sans développer d'effets secondaires significatifs.

PHARMACODYNAMIE

Antihistaminique H₂ (A : appareil digestif et métabolisme).

La famotidine réduit la production d'acide et de pepsine, ainsi que le volume de la sécrétion gastrique, basale, nocturne et stimulée.

PHARMACOCINÉTIQUE

La famotidine obéit à une pharmacologie de type linéaire. La famotidine est rapidement absorbée et les pics plasmatiques, qui sont dose-dépendants, surviennent entre 1 à 3 heures après administration. La biodisponibilité moyenne après administration orale est de 40 à 45 %. Elle n'est pas modifiée lors d'une prise perprandiale. L'effet du premier passage est minime. Des doses répétées n'entraînent pas d'accumulation du médicament. La liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible (15 à 20 %). La demi-vie plasmatique, après une dose orale unique ou des doses répétées multiples (pendant 5 jours), est d'environ 3 heures. Le métabolisme du médicament est hépatique et s'accompagne de la formation d'un métabolite inactif, le sulfoxyde. Après administration orale, l'élimination urinaire moyenne de la famotidine est de 65 à 70 % de la dose absorbée, dont 25 à 30 % sous forme inchangée. La clairance rénale est de 250 à 450 ml/min, ce qui laisse supposer une sécrétion tubulaire. Une petite quantité peut être éliminée sous forme de sulfoxyde.

CONDITIONS PARTICULIÈRES de CONSERVATION

A conserver à l'abri de l'humidité.

AMM 340 582.6 (1996).

Non remb Séc soc.

Laboratoires Jean-Paul MARTIN

« Le Comte ». 03340 Bessay-sur-Allier

Tél : 04 70 43 04 52

Pepcidac®

FAMOTIDINE 10 mg

- Ce médicament est une spécialité d'AUTOMÉDICATION destinée à être utilisée sans consultation ni prescription d'un médecin.
- La persistance des symptômes, l'aggravation ou l'apparition de nouveaux troubles, imposent de prendre un avis médical.
- Lisez attentivement la notice, et pour toute précision, comme en cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.

COMPOSITION

- Famotidine 10 mg pour un comprimé pelliculé
- Amidon de maïs prégélatinisé, cellulose microcristalline, talc, stéarate de magnésium, hypromellose, hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane, talc, oxyde de fer rouge.

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

CLASSE PHARMACO-THÉRAPEUTIQUE

Antihistaminique H2

NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT :

Laboratoires Jean-Paul MARTIN
Département Gastro-Entérologie
BP 1
03340 BESSAY/ALLIER (FRANCE)

NOM ET ADRESSE DU FABRICANT :

MERCK SHARP & DOHME Ltd
Alcala de Henares
ESPAGNE

DANS QUEL(S) CAS, POUVEZ-VOUS UTILISER CE MÉDICAMENT

Ce médicament est indiqué dans :

- les brûlures d'estomac (excès d'acidité gastrique),
- les remontées ou renvois acides (pyrosis),
- les aigreurs d'estomac.

ATTENTION !

DANS QUEL(S) CAS, NE DEVEZ-VOUS PAS UTILISER CE MÉDICAMENT ?

- chez l'enfant (moins de 15 ans)
Vous ne devez pas prendre ce médicament :
- si vous êtes allergique à l'un des composants (notamment à la Famotidine)
En cas de doute, vous devez demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

MISES EN GARDE SPÉCIALES

Ne laissez pas ce médicament à la portée des enfants.
Ce médicament est réservé à l'adulte.
La tolérance et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été étudiées chez l'enfant.

N'UTILISEZ CE MÉDICAMENT QU'AVEC PRÉCAUTION

En cas :
- d'insuffisance rénale,
- de difficulté pour avaler,
- de gêne abdominale persistante.
Demandez l'avis de votre médecin avant de prendre ce médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS

Afin d'éviter d'éventuelles interactions nocives entre plusieurs médicaments, signalez à votre médecin ou à votre pharmacien tout traitement en cours.

Ce médicament contient de la Famotidine. D'autres médicaments en contiennent ...
Ne les associez pas, afin de ne pas dépasser les doses maximales conseillées
(voir mode d'emploi et posologie).

La prise de Famotidine aux doses recommandées n'interfère pas avec la prise d'antiacides.

SI VOUS ÊTES ENCEINTE OU SI VOUS ALLAITEZ,

Ne prenez pas ce médicament sans avoir demandé l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament, alors que vous êtes enceinte, est à éviter. Prévenez le médecin chargé de surveiller votre grossesse ; il vous conseillera un traitement plus adapté à votre état.

Ce médicament passe dans le lait maternel.
En conséquence, il convient de ne plus l'utiliser si vous désirez allaiter.

COMMENT DEVEZ-VOUS UTILISER CE MÉDICAMENT ?

N'utilisez pas ce médicament chez l'enfant (moins de 15 ans)

POSOLOGIE

Réservé à l'adulte
Prendre un comprimé ;
- 1 heure avant les repas,
- et si besoin au moment des crises douloureuses,
- sans dépasser 2 comprimés par jour.

MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Avez le comprimé avec un grand verre d'eau.

ESPACER LES PRISES

Prenez les comprimés 1 heure avant un repas, et si besoin au moment de vos crises douloureuses. Le début du soulagement de la crise douloureuse peut être retardé par rapport à celui observé avec vos traitements antiacides antérieurs.

DURÉE DU TRAITEMENT

La durée maximum d'utilisation est limitée à 2 semaines.

Si l'intensité et/ou la fréquence des symptômes persistent sans amélioration ou s'aggravent après deux semaines de traitement, n'augmentez pas la dose mais consultez votre médecin ou votre pharmacien.

CONDUITE À TENIR EN CAS DE SURDOSAGE

En cas de surdosage accidentel, arrêtez le traitement et consultez rapidement votre médecin.

QUELS SONT LES EFFETS NON SOUHAITÉS ET GÊNANTS DU MÉDICAMENT ?

PEPCIDAC est généralement bien toléré.

- Comme tout produit actif, ce médicament peut, chez certaines personnes, entraîner des effets plus ou moins gênants comme :

- des maux de tête, des vertiges, une constipation et/ou des diarrhées ;
- plus rarement : une sécheresse de la bouche, des nausées et/ou des vomissements, une gêne ou un ballonnement abdominal, une diminution de l'appétit, une fatigue, une jaunisse, des réactions allergiques (notamment un œdème de Quincke, des démangeaisons, une urticaire, une éruption cutanée), des douleurs dans les articulations ;
- très exceptionnellement : épidermolyse toxique (intolérance au médicament avec réaction cutanée sévère de type bulleuse).

- Signalez à votre médecin ou à votre pharmacien tout effet non souhaité et gênant, et en particulier ceux qui ne seraient pas mentionnés dans cette notice.

CONSERVATION

NE LE PRENEZ PAS APRÈS LA DATE LIMITE D'UTILISATION INSCRITE SUR L'EMBALLAGE.

CONSERVEZ CE MÉDICAMENT à l'abri de l'humidité.

CONSEILS/ÉDUCATION SANITAIRE

Les brûlures d'estomac, les remontées ou renvois acides et les aigreurs peuvent être dues à des modifications de l'alimentation (mets acides - épicés, boissons alcoolisées) ou à la prise de médicaments (aspirine - anti-inflammatoires, ...).
N'hésitez pas à en parler à votre médecin avant tout traitement.

ANNEXE 5

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT VIDAL® DE EUPHYLLINE LA 200mg®

★ EUPHYLLINE® L.A.

théophylline à libération prolongée

FORMES et PRÉSENTATIONS

Gélule contenant des microgranules à libération prolongée à 400 mg (vert transparent) : Boîte de 30.
Gélule contenant des microgranules à libération prolongée à 300 mg (blanche, vert transparent) : Boîte de 30.

Gélule contenant des microgranules à libération prolongée à 200 mg (blanche, transparent) : Boîte de 30.

Gélule contenant des microgranules à libération prolongée à 100 mg (bleue, blanche) : Boîte de 30.

Gélule contenant des microgranules à libération prolongée à 50 mg (blanche) : Boîte de 30.

Modèles hospitaliers (tous dosages) : Boîte de 300.
Le mode de diffusion du principe actif est basé sur un phénomène de dialyse à partir de microgranules enrobés par un film semi-perméable.

COMPOSITION

	p gel	p boîte
Théophylline anhydre	400 mg	12 g
ou	300 mg	9 g
ou	200 mg	6 g
ou	100 mg	3 g
ou	50 mg	1,5 g

Excipients : Microgranules : saccharose, amidon de maïs, polyvidone, éthylcellulose, acide stéarique, Eudragit L et S, triacétine.
Enveloppe de la gélule à 400 mg : bleu patenté V (E 131), jaune de quinoléine (E 104), gélatine. Conservateur : anhydride sulfureux (E 220) ≤ 0,1 %. Calibrage : n° 0.
Enveloppe de la gélule à 300 mg : indigotine (E 132), jaune de quinoléine (E 104), oxyde de titane (E 171), gélatine. Conservateur : anhydride sulfureux (E 220) ≤ 0,1 %. Calibrage : n° 1.
Enveloppe de la gélule à 200 mg : oxyde de titane (E 171), gélatine. Conservateur : anhydride sulfureux (E 220) ≤ 0,1 %. Calibrage : n° 1.
Enveloppe de la gélule à 100 mg : indigotine (E 132), oxyde de titane (E 171), gélatine. Conservateur : anhydride sulfureux (E 220) ≤ 0,1 %. Calibrage : n° 4.
Enveloppe de la gélule à 50 mg : oxyde de titane (E 171), gélatine. Conservateur : anhydride sulfureux (E 220) ≤ 0,1 %. Calibrage : n° 4.

INDICATIONS

- Asthme à dyspnée paroxystique.
- Asthme à dyspnée continue.
- Formes spastiques des bronchopneumopathies obstructives chroniques.

POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

- Tester la susceptibilité individuelle en fonction de l'efficacité et des effets indésirables, en commençant par des doses de 7 à 8 mg/kg et jusqu'à 12 mg/kg/24 heures.
- Des doses plus élevées peuvent être nécessaires notamment chez l'enfant, pour obtenir un taux efficace mais sous contrôle de la théophyllinémie (10 à 15 µg/ml : ne pas dépasser 20 µg/ml).
- En cas d'obésité, adapter la posologie au poids idéal. La forme habituellement prescrite chez l'adulte est le dosage à 300 mg. La posologie sera adaptée en fonction des résultats cliniques et de l'apparition éventuelle des effets secondaires à l'aide de la forme 400 mg, 200 mg, 100 mg et (ou) 50 mg.
- Posologie moyenne :
 - Adulte : en général 10 mg/kg/jour en deux prises. Chez certains malades, la dose quotidienne d'Euphylline L.A. peut être administrée en une seule prise le soir.
 - Enfant :
 - de 30 mois à 8 ans : 13 à 16 mg/kg/jour en deux prises ;
 - de 9 à 16 ans : 10 à 13 mg/kg/jour en deux prises.

CONTRE-INDICATIONS

- Nourrisson (moins de 30 mois).
- Intolérance à la théophylline.
- Association à la troléandomycine et à l'énoxacine (cf Interactions médicamenteuses).

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

- Utiliser avec grande prudence chez le jeune enfant qui est extrêmement sensible à l'action des xanthines.
Un surdosage peut résulter de doses inappropriées (au besoin, fractionner les doses), de prises répétées à intervalles trop courts, ou par potentialisation par des médicaments associés (cf Interactions médicamenteuses).
- En raison des grandes variations inter-individuelles du métabolisme de la théophylline, il est nécessaire d'adapter les doses en fonction des réactions indésirables et (ou) des taux sanguins (cf Posologie et Mode d'administration).

Précautions d'emploi :

Utiliser avec précaution en cas de :

- insuffisance cardiaque et insuffisance hépatique (au besoin réduire les doses), obésité (cf Posologie et Mode d'administration), insuffisance coronaire, hyperthyroïdie, antécédents comitiaux ;

- ulcère gastro-duodéal : chez l'animal, des données expérimentales ont montré que la théophylline a un effet stimulant sur la sécrétion gastrique ; son administration doit être prudente chez les sujets ayant un ulcère gastroduodéal en évolution.

En cas de crise d'asthme, il convient de ne pas prendre d'autres dérivés de la théophylline (possibilité d'utiliser des bétamimétiques).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Association contre-indiquée :

- Énoxacine, troléandomycine (retirée du marché en 1991) : en raison d'une interaction métabolique entraînant un surdosage en théophylline.

Association déconseillée :

- Érythromycine et viloxazine : peuvent entraîner une augmentation de la théophyllinémie.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

- Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine) : peuvent entraîner une diminution des taux plasmatiques et de l'activité de la théophylline.
- Cimétidine : peut entraîner une augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage.

GROSSESSE et ALLAITEMENT

Grossesse : en cas d'administration en fin de grossesse, possibilité de tachycardie, hyperexcitabilité chez le nouveau-né.

EFFETS INDÉSIRABLES

- Variables d'un sujet à l'autre, essentiellement : nausées, vomissements, douleurs épigastriques ; céphalées, excitation, insomnie ; tachycardie.
- Ces effets indésirables peuvent être les premiers signes d'un surdosage.
- L'apparition de convulsions est le signe d'intoxication confirmée, mais peut en être le premier signe notamment chez l'enfant.

SURDOSAGE

En cas de prise excessive ou si les contre-indications n'ont pas été respectées, des symptômes toxiques majeurs à type de crises convulsives ou de troubles du rythme peuvent se produire.

Traitement : lavage gastrique et réanimation en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

La théophylline est la 1,3 diméthylxanthine. Ses principales propriétés pharmacologiques sont :

- au niveau de l'appareil bronchopulmonaire, une action dilatatrice du muscle lisse trachéobronchique. Elle inhibe également la libération d'histamine à partir des mastocytes et basophiles ;
- au niveau du système nerveux central : stimulation et augmentation de la sensibilité des centres bulbaires au CO₂ ;
- au niveau cardiaque : stimulation, vasodilatation coronarienne, augmentation des besoins en O₂ du cœur. La théophylline est considérée comme un coronarodilatateur « malin ».

Euphylline L.A. permet la libération progressive de la théophylline au cours du nyctémère, ce qui assure :

- une stabilité des taux sanguins dans la zone thérapeutique, dès le troisième jour du traitement, à raison de 2 prises par jour,
- et, en conséquence, une bronchodilatation efficace, pendant la journée comme pendant la nuit.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption : la biodisponibilité absolue d'Euphylline L.A. est de 97 % ; son absorption est donc quasi totale.

Distribution : la théophylline est liée pour environ 53 % aux protéines plasmatiques ; le volume de distribution est d'environ 0,5 l/kg. Elle passe dans le lait, la salive et au travers de la barrière hématoplacentaire.

Métabolisme :

La théophylline est éliminée par biotransformation hépatique et excrétion urinaire. On en retrouve 13 % sous forme inchangée dans l'urine. L'insuffisance hépato-cellulaire diminue considérablement sa clairance plasmatique, d'où risques d'intoxication.

Concentrations plasmatiques efficaces usuelles : 10 à 15 µg/ml.

La demi-vie d'élimination est augmentée par l'âge, l'obésité, le régime alimentaire, la consommation alcoolique, les macrolides, la cirrhose, l'insuffisance cardiaque, l'œdème aigu du poumon, les affections pulmonaires et virales aiguës. Elle est diminuée chez l'enfant, chez le fumeur.

AMM 328 218.6 (1985) 30 gélules à 400 mg.
555 163.8 (1985) 300 gélules à 400 mg.
325 018.6 (1981) 30 gélules à 300 mg.
553 063.6 (1981) 300 gélules à 300 mg.
328 014.1 (1985) 30 gélules à 200 mg.
555 162.1 (1985) 300 gélules à 200 mg.
325 016.3 (1981) 30 gélules à 100 mg.
553 061.3 (1981) 300 gélules à 100 mg.
325 015.7 (1981) 30 gélules à 50 mg.
553 060.7 (1981) 300 gélules à 50 mg.

PRIX : 24,30 F (30 gélules à 400 mg).
21,80 F (30 gélules à 300 mg).
14,70 F (30 gélules à 200 mg).
13,80 F (30 gélules à 100 mg).
13,10 F (30 gélules à 50 mg).

Remb Séc soc à 65 %..Collect.
Admis à l'AP de Paris.

Laboratoires BYK FRANCE S.A

593, route de Boissise
77350 Le Mée-sur-Seine
Tél : 01 64 41 22 22

ANNEXE 6

GRILLE D'EVALUATION DE L'ATTITUDE DE L'EQUIPE OFFICINALE FACE A UNE DEMANDE SPONTANEE DE STOMEDINE®

	Pharmacie numéro :
1. IDENTIFICATION	
Identification de la pharmacie : - de quartier..... - de centre-ville..... - de centre commercial..... - rurale..... - semi-rurale..... - de station.....	
Identification de la personne qui délivre : - pharmacien..... - préparateur..... - étudiant en pharmacie..... - stagiaire en pharmacie..... - élève-préparateur..... - non identifié.....	
Si la personne n'est pas pharmacien, y a-t-il eu intervention du pharmacien ? - oui..... - non..... - non déterminé.....	
Moyen d'identification : - pas de badge..... - badge "symbole"..... - badge "inscription"..... - badge "symbole et inscription"..... - badge "Conseil de l' Ordre"..... - autres.....	
Présentation de la personne qui délivre : - port d'une blouse..... - port d'une tenue spéciale..... - pas de port de blouse ni de tenue spéciale.....	
Sexe de la personne qui délivre : - féminin..... - masculin.....	

Estimation de l'âge de la personne qui délivre : - < 20 ans..... - 20 à 30 ans..... - 30 à 40 ans..... - 40 à 50 ans..... - 50 à 60 ans..... - > 60 ans.....	
Estimation des conditions de disponibilité de la personne qui délivre : - bonnes..... - assez bonnes..... - assez mauvaises..... - mauvaises	
Attente : - nulle..... - moins de 5 minutes..... - plus de 5 minutes.....	
Accueil : - espace dégagé permettant de voir le client qui entre..... - facilité d'accès au comptoir..... - comptoir dégagé..... - espace de confidentialité..... - sourire..... - bonjour..... - ambiance agréable.....	
2. RECHERCHES	
Ne pose aucune question	
Se documente sur le médicament (VIDAL, notice,...) : - oui..... - non..... - non déterminé.....	
Demande pour qui est le médicament	
Questionne sur la séméiologie : - nature de la douleur ?..... - localisation de la douleur ?..... - durée de la douleur?..... - intensité de la douleur ?..... - moment de la douleur ?..... - périodicité de la douleur ? - présence d'autres signes associés ?..... - autres :	

Recherche les signes d'orientation vers une consultation médicale : - antécédents personnels et familiaux du patient ? - problèmes médicaux graves (cardiaques, pulmo., rénaux, hépatiques...) ? - grossesse ou allaitement ? - signes de gravité : * sang dans les selles ? * sang dans les vomissements ? * douleurs abdominales subites, violentes,angoissantes et/ou irradiantes? * amaigrissement ? * fatigue ? * dysphagie ? * fièvre ? * nausées, vomissements ? * diarrhée ou constipation inhabituelle ? * autres :	
Recherche la prise de médicaments irritant l'estomac : - agents chimiothérapeutiques ? - AINS ? - aspirine ? - AVK ? - bromocriptine ? - chlorure de potassium ? - corticostéroïdes ? - macrolides ? - réserpine ? - sels de fer ? - autres : ou - demande, d'une façon générale, si le patient prend d'autres traitements.....	
Recherche des erreurs d'alimentation : - repas riches en graisses, en farineux, et/ou en liquides ? - épices ? - condiments ? - vinaigre ? - chocolat ? - menthe ? - café, thé ? - jus de fruits ? - alcool ? - boissons gazeuses ? - tabac ? - autres :	
Recherche des erreurs de posture : - se penche souvent en avant ? - porte des charges lourdes ? - dort sans oreiller ? - dort sur le côté droit ou à plat ventre ? - se couche juste après les repas ? - porte ceinture ou gaine serrée ? - autres :	

Recherche des erreurs de mode de vie:	
- stress ?.....	
- surcharge pondérale ?.....	
- horaires irréguliers ?.....	
- repas rapide ?.....	
- pas de sport ?.....	
- autres :	
Recherche une prise médicamenteuse antérieure :	
- demande si le patient a déjà pris un médicament pour ces symptômes.....	
- demande si le patient a déjà pris STOMEDINE® pour ces symptômes.....	
Recherche une contre-indication :	
- recherche une phénylcétonurie (présence d'aspartam).....	
- recherche une allergie à la cimétidine.....	
Recherche une interaction médicamenteuse :	
- phénytoïne ?.....	
- anticoagulants (acénocoumarol, phénindione, warfarine) ?.....	
- benzodiazépines (chlordiazépoxyde, diazépam) ?.....	
- bêta-bloquants (labétalol, métoprolol, propranolol) ?.....	
- carbamazépine ?.....	
- lidocaïne (voie parent.) ?.....	
- moclobémide ?.....	
- nifédipine ?.....	
- théophylline et dérivés ?.....	
- sels, oxydes, et hydroxydes de Mg, Al et de Ca ?.....	
- carmustine ?.....	
- ciclosporine ?.....	
- autres :	
ou	
- demande, d'une façon générale, si le patient prend d'autres traitements.....	
Détecte l'interaction médicamenteuse avec la théophylline.....	
Demande si le patient fait régulièrement des dosages sanguins de théophylline.....	
Cherche à contacter le médecin traitant.....	
Pour quel motif ?.....	
Autres recherches	

3. DECISION	
Orienté vers une consultation médicale.....	
Orienté vers un avis médical (appel téléphonique du patient à son médecin traitant).....	
Délivre STOMEDINE®.....	
N'a pas de STOMEDINE®, propose de le commander.....	
Délivre PEPCIDAC®..... Pourquoi?.....	
Délivre un autre médicament, lequel ?..... Pourquoi?.....	
Préconise uniquement des règles hygiéno-diététiques et posturales.....	
Autre attitude.....	
4. CONSEILS	
Ne fait aucun commentaire.....	
Conseille de lire la notice.....	
Donne les indications	
Conseille la posologie : - indique la bonne posologie..... - indique une posologie plus forte, laquelle ?..... - indique une posologie plus faible, laquelle ?..... - indique une autre posologie, laquelle ?.....	
Insiste sur le respect de la posologie.....	
Conseille la durée du traitement : - indique "pas de traitement prolongé"..... - indique la bonne durée de traitement..... - indique une durée plus longue, laquelle ?..... - indique une durée plus courte, laquelle ?.....	
Insiste sur le respect de la durée du traitement.....	

Conseille de voir le médecin traitant : - pour une surveillance générale..... - pour une prescription de dosages sanguins de théophylline..... - si la douleur persiste pendant et/ou après le traitement.....	
Conseille de diminuer la posologie de la théophylline pendant la durée du traitement par STOMEDINE® Posologie proposée ?.....	
Conseille d'arrêter la théophylline pendant la durée du traitement par STOMEDINE®	
Prévient le patient des signes de toxicité de la théophylline (tachycardie, agitation, vomissements, convulsions, hyperthermie, hyperventilation, hypotension...)..... impliquant : - un arrêt de la STOMEDINE®..... - un arrêt de la théophylline..... - un appel au médecin.....	
Prévient des interactions médicamenteuses à respecter : - phénytoïne - anticoagulants (acénocoumarol, phénindione, warfarine) - benzodiazépines (chlordiazépoxyde, diazépam) - bêta-bloquants (labétalol, métoprolol, propranolol) - carbamazépine - lidocaïne (voie parent.) - moclobémide - nifédipine - théophylline et dérivés - sels, oxydes, et hydroxydes de Mg, Al et de Ca - carmustine - ciclosporine - autres :.....	
Prévient des effets indésirables possibles de STOMEDINE® : - diarrhée..... - douleurs musculaires..... - étourdissement..... - éruption cutanée..... - état fébrile..... - gynécomastie..... - galactorrhées..... - état confusionnel..... - bradycardie sinusale, tachycardie, BAV..... - hépatite..... - néphrite interstitielle..... - pancréatite..... - réaction de type anaphylactique..... - diminution des leucocytes voire agranulocytose..... - diminution des plaquettes voire pancytopenie..... - autres :.....	

Préviennent des médicaments irritants à éviter : - agents chimiothérapeutiques - AINS - aspirine - AVK..... - bromocriptine - chlorure de potassium - corticostéroïdes - macrolides..... - réserpine - sels de fer - autres :	
Conseille des règles d'hygiène alimentaire : - pas de repas riches en graisses , en farineux, et/ou en liquides le soir..... - pas d'épices - pas de condiments - pas de vinaigre - pas de chocolat..... - pas de menthe - pas de café, de thé..... - pas de jus de fruits..... - pas d'alcool - pas de boissons gazeuses - pas de tabac - répartir les boissons sur la journée..... - manger lentement..... - manger viandes grillées, légumes verts, fruits, laitages..... - autres :	
Conseille des règles de posture : - ne pas se pencher souvent en avant..... - ne pas porter de charges lourdes devant soi..... - dormir le buste surélevé (oreiller, pieds du lit)..... - ne pas dormir sur le côté droit ou à plat ventre - ne pas se coucher juste après les repas - ne pas porter de ceinture ou de gaine serrée - autres :	
Conseille des règles d'hygiène de vie: - perdre du poids si surcharge pondérale..... - éviter le stress..... - avoir des horaires réguliers..... - ne pas sauter de repas et prendre le temps de manger..... - surveiller selles et poids..... - faire un sport tel que vélo, natation..... - déglutir en cas de remontée acide..... - autres :	

Autres conseils.....	
Commentaires :	
5. SOLlicitation DE RENSEIGNEMENTS (si aucune question posée et aucun commentaire apporté)	
Répond qu'il n'y a pas de problème.....	
Effectue des recherches en posant des questions..... (cf. pages précédentes → croix rouges)	
Conserve sa décision.....	
Change de décision..... (cf. pages précédentes → croix rouges)	
Donne des conseils..... (cf. pages précédentes → croix rouges)	
Autre attitude.....	
Commentaires :	

ANNEXE 7**LE GUIDE D'UTILISATION DE LA GRILLE D'EVALUATION****1. IDENTIFICATION****1.1. Identification de la pharmacie****1.1.1. Pharmacie de quartier**

Sont qualifiées de pharmacies de quartier les pharmacies situées autour d'un centre-ville, dans la banlieue d'une ville ou dans un bourg de plus de 5 000 habitants.

1.1.2. Pharmacie de centre-ville

Les plans de Grenoble et de Voiron présentent des zones de couleur particulière qui délimitent les centre-villes. Les pharmacies de l'échantillon situées dans ces zones seront donc classées dans les pharmacies de centre-ville.

1.1.3. Pharmacie de centre-commercial

Sont rattachées à ce terme les pharmacies situées dans des centre-commerciaux implantés en ville. Pour les centre-commerciaux de milieu rural, semi-rural ou de station, ces qualificatifs l'emporteront pour l'identification de la pharmacie.

1.1.4. Pharmacie rurale

Madame LUU DUC, vice-présidente de l'APR (Association des Pharmacies Rurales) nous a transmis les trois critères à retenir pour qualifier une pharmacie de « rurale » :

- La pharmacie rurale est située dans une bourgade de 1 500 à 5 000 habitants ;
- Cette bourgade ne doit pas compter plus de trois pharmacies ;

- Une notion de distance par rapport à une ville doit également être prise en compte. De plus, la pharmacie rurale n'a pas un accès direct à une ville.

1.1.5. Pharmacie semi-rurale

Les pharmacies semi-rurales répondent aux mêmes critères que les pharmacies rurales mais la distance les séparant d'une ville est moindre et/ou le réseau routier permet un accès rapide à la ville.

1.1.6. Pharmacie de station

Les pharmacies situées dans une station de sport d'hiver sont regroupées sous ce terme.

1.2. Identification de la personne qui délivre

Cette identification consiste à déterminer le statut de la personne qui répond à la demande de l'enquêteur.

1.3. Intervention du pharmacien

Oui si le pharmacien a vérifié l'acte (délivrance et conseils) réalisé par un autre membre du personnel ou s'il a participé à cet acte en apportant des renseignements complémentaires.

1.4. Moyen d'identification

1.4.1. Pas de badge

1.4.2. Badge «symbole »

Oui si port d'un badge représentant le caducée pour les pharmaciens ou le mortier et pilon pour les préparateurs.

1.4.3. Badge «inscription »

Oui si port d'un badge révélant en toute lettre le statut de la personne.

1.4.4. Badge «symbole et inscription »

Oui si port d'un badge réunissant les deux signes distinctifs décrits précédemment.

1.4.5. Badge «conseil de l'Ordre »

Oui si port du badge officiel établi par le Conseil de l'Ordre et destiné aux pharmaciens. Il comporte le nom, le titre, la photographie et le numéro d'inscription à l'Ordre du pharmacien.

1.5. Présentation de la personne qui délivre**1.5.1. Port d'une blouse**

Oui si la personne porte effectivement une blouse blanche ou de couleur.

1.5.2. Port d'une tenue spéciale

Oui si la personne est vêtue d'un pull-over, gilet ou autre vêtement identique au reste du personnel et arborant le nom de la pharmacie ou un sigle pharmaceutique.

1.5.3. Pas de port de blouse ni de tenue spéciale

Oui si la personne est habillée «en civil ».

1.6. Sexe de la personne qui délivre**1.7. Estimation de l'âge de la personne qui délivre**

Pour ne pas éveiller les soupçons, l'estimation de l'âge est laissée à la libre appréciation de l'enquêteur.

1.8. Estimation des conditions de disponibilité de la personne qui délivre

Les conditions de disponibilités sont évaluées en fonction du rapport suivant :

Nombre de clients / Nombre de personnes au comptoir.

1.8.1. Bonnes conditions de disponibilité

Oui si le rapport est inférieur ou égal à 1.

1.8.2. Assez bonnes conditions de disponibilité

Oui si le rapport est compris entre 1,1 et 1,9.

1.8.3. Assez mauvaises conditions de disponibilité

Oui si le rapport est compris entre 2 et 2,9.

1.8.4. Mauvaises conditions de disponibilité

Oui si le rapport est supérieur ou égal à 3.

1.9. Attente

L'attente est entendue comme le temps qui s'écoule entre le moment où l'enquêteur entre dans l'officine et le moment où un membre de l'équipe officinale le sert.

1.10. Accueil**1.10.1. Espace dégagé permettant de voir le client qui entre**

Oui si l'agencement permet à l'enquêteur de voir l'équipe officinale dès qu'il franchit le seuil de l'officine.

1.10.2. Facilité d'accès au comptoir

Oui si l'agencement permet un accès direct, sans encombre au comptoir.

1.10.3. Comptoir dégagé

Oui si le comptoir n'est pas envahi de présentoirs et / ou de papiers et que la personne qui délivre et l'enquêteur se voient sans difficulté.

1.10.4. Espace de confidentialité

Oui si d'une part une certaine distance avec les comptoirs annexes et / ou un agencement particulier assure au client le respect de la confidentialité de l'entretien et si, d'autre part, la personne qui délivre fait preuve de discrétion.

1.10.5. Sourire

Oui s'il est constaté.

1.10.6. Bonjour

Oui si une formule de politesse accueille l'enquêteur.

1.10.7. Ambiance agréable

Oui si l'ambiance générale est sereine, professionnelle.

2. RECHERCHES

2.1. Ne pose aucune question

Oui si la personne qui délivre ne fait aucune recherche, ne demande aucun renseignement à l'enquêteur suite à la demande de STOMEDINE®.

2.2. Se documente sur le médicament

Oui si la personne qui délivre consulte le VIDAL, la notice du médicament ou son ordinateur devant l'enquêteur ou si elle signale qu'elle va se documenter à l'arrière de l'officine. La lecture des informations portées sur le

conditionnement du médicament ne sera pas considérée comme une documentation.

Non si la personne qui délivre reste toujours dans le champ de vision de l'enquêteur et qu'elle ne consulte aucun ouvrage ou banque de données.

Non déterminé si la personne qui délivre sort du champ de vision de l'enquêteur pendant quelques instants sans que celui-ci puisse déterminer la nature de l'attente.

2.3. Demande pour qui est le médicament

Oui si la personne qui délivre s'enquiert de l'identité de la personne à qui le médicament est destiné par le biais de questions telles que «c'est pour vous ? ».

2.4. Questionne sur la séméiologie

2.4.1. Nature de la douleur

Oui si la personne qui délivre demande «vous avez des aigreurs ? » ou «des brûlures ? » ou «des reflux ? » ou «des remontées acides ? ».

2.4.2. Localisation de la douleur

Oui si les termes «estomac » ou «œsophage » sont employés ou si ces régions sont évoquées d'un signe.

2.4.3. Durée de la douleur

Oui si la personne demande, par exemple, «pendant combien de temps souffrez-vous ? ».

2.4.4. Intensité de la douleur

Oui si la personne demande, par exemple, «la douleur est-elle importante ? ».

2.4.5. Moment de la douleur

Oui si la personne se renseigne sur la survenue de la douleur au cours du nychtémère en demandant, par exemple, «avez-vous mal après les repas ? ».

2.4.6. Périodicité de la douleur

Oui si la personne demande, par exemple, «souffrez-vous épisodiquement ? » ou «avez-vous mal tout le temps ? ».

2.4.7. Présence de signes associés

Oui si la personne demande, par exemple, «avez-vous d'autres symptômes ? »

2.5. Recherche les signes d'orientation vers une consultation médicale**2.6. Recherche la prise de médicaments irritants l'estomac****2.7. Recherche des erreurs d'alimentation****2.8. Recherche des erreurs de posture****2.9. Recherche des erreurs de mode de vie****2.10. Recherche une prise médicamenteuse antérieure**

Pour ces six recherches, oui si l'une des questions de la rubrique est posée.

2.11. Recherche des contre-indications

Il existe trois contre-indications pour STOMEDINE® :

- l'enfant de moins de quinze ans
- en cas de phénylcétonurie
- en cas d'allergie à l'un des composants (notamment à la cimétidine).

La réponse à cette rubrique sera oui si la personne recherche une ou les deux dernières contre-indications. Pour ce qui est de la première contre-indication, cette recherche est répertoriée sous la rubrique 2. 3. « demande pour qui est le médicament ».

2.12. Recherche des interactions médicamenteuses

Oui si l'une des questions de la rubrique est posée.

2.13. Détecte l'interaction médicamenteuse avec la théophylline

Oui si la personne signale à l'enquêteur la présence de l'interaction.

2.14. Demande si le patient fait régulièrement des dosages sanguins de théophylline

Oui si la personne se renseigne sur la surveillance biologique régulière de l'enquêteur.

2.15. Cherche à contacter le médecin traitant

Oui si la personne tente de téléphoner au médecin supposé de l'enquêteur.

3. DECISION

3.1. Orienté vers une consultation médicale

Oui si la personne incite l'enquêteur à consulter son médecin sans ajouter une condition (par exemple «si la douleur persiste » ou «si la douleur revient »...).

3.2. Orienté vers un avis médical

Oui si la personne incite l'enquêteur à téléphoner à son médecin pour connaître son opinion sur cette automédication.

3.3. Délivre STOMEDINE®

Oui si la «séance» se termine par l'achat de ce médicament. Dans le cas où la personne commencerait par délivrer STOMEDINE® puis, suite à des investigations, se ravise, l'enquêteur ne prendra en compte que la décision finale.

3.4. N'a pas de STOMEDINE®, propose de le commander**3.5. Délivre PEPCIDAC®. Pourquoi ?**

Oui si la «séance» se termine par l'achat de ce médicament. Indiquer les raisons de cette délivrance (détection de l'interaction médicamenteuse, stock...). Si le pharmacien a choisi de ne tenir en stock que PEPCIDAC®, indiquer, si possible, les raisons de son choix.

3.6. Délivre un autre médicament, lequel ? Pourquoi ?

Oui si la personne propose un autre médicament qu'un antihistaminique H2. Indiquer lequel ainsi que les arguments avancés.

3.7. Préconise uniquement des règles hygiéno-diététiques et posturales

Oui si la personne s'en tient à ces conseils en évoquant les règles des rubriques 2. 7. , 2. 8. et / ou 2. 9. sans y ajouter de conseil médicamenteux.

3.8. Autre attitude**4. CONSEILS****4.1. Ne fait aucun commentaire**

Oui si la délivrance n'est accompagnée d'aucun conseil.

4.2. Conseille de lire la notice

Oui si la personne ne formule pas de conseil et se contente d'orienter l'enquêteur sur la notice.

4.3. Donne les indications

Oui si la personne indique dans quels cas utiliser le médicament sur un mode affirmatif, sans interroger l'enquêteur sur sa demande.

4.4. Conseille sur la posologie**4.4.1. Indique la bonne posologie**

Oui si la personne conseille la prise de 1 à 2 comprimés de STOMEDINE® ou de PEPCIDAC® par jour au moment des crises douloureuses et / ou une heure avant les repas pour PEPCIDAC®. Oui également si elle conseille une posologie conforme à celle mentionnée dans le VIDAL® pour les autres médicaments indiqués dans les brûlures d'estomac.

4.4.2. Indique une posologie plus forte, laquelle ?

Oui si la personne conseille la prise journalière de 2 comprimés ou plus de STOMEDINE® ou de PEPCIDAC®. Oui également pour des posologies plus élevées que celles mentionnées dans le VIDAL® pour les autres médicaments. Indiquer cette posologie.

4.4.3. Indique une posologie plus faible, laquelle ?

Oui si la personne conseille la prise journalière d'un demi-comprimé de STOMEDINE® ou de PEPCIDAC®. Oui également pour des posologies plus faibles que celles mentionnées dans le VIDAL® pour les autres médicaments. Indiquer cette posologie.

4.4.4. Indique une autre posologie, laquelle ?

Oui si la personne conseille un schéma de prises non conforme en terme de moment de prise à ce qui est mentionné dans le VIDAL®. Indiquer cette posologie.

4.4.5. Insiste sur le respect de cette posologie

Oui si la personne emploie les termes «maximum », «sans dépasser », «au plus », «ne pas en abuser »...

4.5. Conseille sur la durée du traitement**4.5.1. Indique «pas de traitement prolongé »**

Oui si ce conseil est donné en ces termes ou en d'autres, équivalents, tels que : «pas en continu », «pas plus d'une boîte », «prise occasionnelle », «à ne pas prendre tout le temps », «à ne pas prendre trop régulièrement »...

4.5.2. Indique la bonne durée de traitement

Oui si la personne conseille une durée de traitement maximale de 5 jours pour STOMEDINE® et de 2 semaines pour PEPCIDAC®. Pour les autres médicaments, nous nous référerons à la monographie du VIDAL® (si une durée de traitement est conseillée).

4.5.3. Indique une durée plus longue, laquelle ?

Oui si la personne conseille une durée de traitement supérieure à celle citée à la rubrique 4. 5. 2. Indiquer cette durée.

4.5.4. Indique une durée plus courte, laquelle ?

Oui si la personne conseille une durée de traitement plus longue que celle citée à la rubrique 4. 5. 2. Indiquer cette durée.

Cette rubrique est à inclure sous la rubrique « indique la bonne durée de traitement » dans la mesure où une durée plus courte constitue une bonne durée.

4.5.5. Insiste sur le respect de la durée du traitement

Oui si la personne emploie les termes « maximum », « pas au-delà », « vraiment occasionnellement »...

Cette rubrique est à rapprocher de la rubrique « indique « pas de traitement prolongé » » car ce conseil peut être une façon d'insister sur le respect de la durée de prise du médicament.

4.6. Conseille de voir le médecin traitant

4.6.1. Pour une surveillance générale

Oui si la personne incite l'enquêteur à consulter dans le but d'une auscultation et d'un interrogatoire médical approfondi ou dans celui d'une surveillance étroite de la survenue des signes de toxicité de la théophylline dans le cas où l'interaction médicamenteuse serait détectée.

4.6.2. Pour une prescription de dosages sanguins de théophylline

Oui si la personne, après détection de l'interaction, choisit de le gérer de cette façon.

4.6.3. Si la douleur persiste pendant et/ou après le traitement

Oui si la personne exprime cette recommandation en ces termes ou en d'autres, équivalents : « si ça ne passe pas », « si les brûlures reviennent »...

4.7. Conseille de diminuer la posologie de la théophylline pendant la durée du traitement par STOMEDINE®. Posologie proposée ?

4.8. Conseille d'arrêter la théophylline pendant la durée du traitement par STOMEDINE®

4.9. Prévient le patient des signes de toxicité de la théophylline**4.10. Prévient des interactions médicamenteuses à respecter****4.11. Prévient des effets indésirables possibles de STOMEDINE®** (ou du médicament délivré s'il est autre)**4.12. Prévient des médicaments irritants à éviter****4.13. Conseille des règles d'hygiène alimentaire****4.14. Conseille des règles de posture****4.15. Conseille des règles d'hygiène de vie**

Pour ces neuf conseils, oui si l'un ou plusieurs conseils de la rubrique sont donnés.

5. SOLlicitation de RENSEIGNEMENTS**5.1. Répond qu'il n'y a pas de problème**

Oui si la personne se contente de cette réponse ou si elle signale au cours de ses explications que la prise est sans danger.

5.2. Effectue de recherches en posant des questions

Oui si la personne questionne l'enquêteur. Voir la partie 2. RECHERCHES.

Ces recherches seront notées en rouge sur la grille d'évaluation afin de les distinguer des recherches spontanées.

5.3. Conserve sa décision**5.4. Change de décision**

Dans ce cas, préciser le changement. Voir la partie 3. DECISION.

Cette décision sera notée en rouge sur la grille d'évaluation afin de la distinguer de la décision initiale.

5.5. Donne des conseils

Oui si la personne conseille l'enquêteur. Voir la partie 4. CONSEILS.

Ces conseils seront notés en rouge sur la grille d'évaluation afin de les distinguer des conseils spontanés.

5.6. Autre attitude

ANNEXE 8

CODIFICATION DES GROUPES DE RUBRIQUES POUR L'ELABORATION DES FORMULES

Numéro de la pharmacie = « Identification »	1 – de milieu urbain 2 – de milieu rural
Identification de la personne qui délivre = « Statut »	1 – pharmacien 2 – préparateur ou élève-préparateur 3 – non identifié
Sexe de la personne qui délivre = « Sexe »	1 – féminin 2 – masculin
Age de la personne qui délivre = « Age »	1 – moins de 40 ans 2 – plus de 40 ans
Conditions de disponibilité = « Conditions de disponibilité »	1 – bonnes 2 – assez bonnes 3 – assez mauvaises
Ne pose aucune question = « Aucune question »	1 – oui 2 – non
Se documente = « Documentation »	1 – oui 2 – non
Demande pour qui est le médicament = « Identité patient »	1 – oui 2 – non
Questionne sur la séméiologie = « Séméiologie »	1 – oui 2 – non
Recherche les signes d'orientation vers une consultation = « Signes d'orientation Cs »	1 – oui 2 – non
Recherche une contre-indication = « CI »	1 – oui 2 – non
Recherche une interaction médicamenteuse = « IM »	1 – oui et la détecte 2 – oui et ne la détecte pas 3 – non
Recherche une prise médicamenteuse antérieure = « Prise méd. antérieure »	1 – oui 2 – non

Recherches diverses (médicaments irritants, alimentation, posture, mode de vie...) =

« **Recherches diverses** »

1 – oui

2 – non

Décision = « **Décision** »

1 – délivre STOMEDINE®

2 – délivre PEPCIDAC®

3 – délivre un autre médicament

4 – autre attitude

Ne fait aucun commentaire = « **Aucun commentaire** »

1 – oui

2 – non

Donne les indications = « **Indications** »

1 – oui

2 – non

Conseille la posologie = « **Posologie** »

1 – oui, bonne posologie

2 – oui, mauvaise posologie

3 – non

Insiste sur le respect de cette posologie = « **Insistance poso.** »

1 – oui

2 – non

Conseille la durée de traitement = « **Durée** »

1 – oui, bonne durée

2 – oui, mauvaise durée

3 – non

Insiste sur le respect de cette durée = « **Insistance durée** »

1 – oui

2 – non

Conseille de voir le médecin = « **Médecin** »

1 – oui

2 – non

Conseils divers = « **Conseils divers** »

1 – oui

2 – non

Répond qu'il n'y a pas de problème = « **Pas de problème** »

1 – oui

2 – non

ANNEXE 9

DETAIL DES RESULTATS APRES CODIFICATION

(voir pages suivantes)

	Identification	Localisation	Statut	Sexe	Age
1	1	urbain	préparateur	féminin	<40 ans
2	2	urbain	pharmacien	féminin	>40 ans
3	3	urbain	non identifié	féminin	<40 ans
4	4	urbain	pharmacien	masculin	<40 ans
5	5	urbain	préparateur	féminin	>40 ans
6	6	urbain	non identifié	féminin	<40 ans
7	7	urbain	pharmacien	masculin	<40 ans
8	8	urbain	pharmacien	féminin	>40 ans
9	9	urbain	préparateur	masculin	<40 ans
10	10	urbain	pharmacien	masculin	>40 ans
11	11	urbain	pharmacien	féminin	>40 ans
12	12	urbain	pharmacien	masculin	<40 ans
13	13	urbain	non identifié	féminin	>40 ans
14	14	urbain	pharmacien	féminin	<40 ans
15	15	urbain	préparateur	féminin	<40 ans
16	16	urbain	non identifié	masculin	>40 ans
17	17	urbain	pharmacien	féminin	<40 ans
18	18	urbain	préparateur	féminin	>40 ans
19	19	urbain	non identifié	féminin	<40 ans
20	20	urbain	non identifié	masculin	>40 ans
21	21	urbain	non identifié	féminin	>40 ans
22	22	urbain	pharmacien	féminin	<40 ans
23	23	urbain	pharmacien	féminin	>40 ans
24	24	urbain	pharmacien	masculin	<40 ans
25	25	urbain	non identifié	féminin	<40 ans
26	26	urbain	préparateur	féminin	<40 ans
27	27	urbain	préparateur	féminin	<40 ans
28	28	rural	non identifié	féminin	<40 ans
29	29	rural	pharmacien	féminin	<40 ans
30	30	rural	pharmacien	féminin	<40 ans
31	31	urbain	non identifié	masculin	>40 ans
32	32	rural	non identifié	féminin	<40 ans
33	33	urbain	pharmacien	féminin	>40 ans
34	34	urbain	préparateur	masculin	>40 ans
35	35	rural	non identifié	féminin	<40 ans
36	36	rural	non identifié	masculin	<40 ans
37	37	rural	non identifié	féminin	<40 ans
38	38	urbain	pharmacien	masculin	<40 ans
39	39	rural	préparateur	féminin	<40 ans
40	40	rural	pharmacien	féminin	>40 ans
41	41	rural	préparateur	féminin	<40 ans
42	42	urbain	préparateur	féminin	<40 ans
43	43	urbain	pharmacien	féminin	>40 ans
44	44	urbain	non identifié	féminin	>40 ans
45	45	rural	pharmacien	féminin	<40 ans
46	46	rural	pharmacien	masculin	<40 ans
47	47	rural	non identifié	féminin	<40 ans
48	48	rural	non identifié	féminin	<40 ans
49	49	rural	pharmacien	féminin	<40 ans
50	50	rural	non identifié	féminin	<40 ans

	Conditions de dispo...	Aucune question	Documentation	Identité patient	Séméiologie
1	bonne	oui	non	non	non
2	bonne	oui	non	non	non
3	bonne	non	non	oui	oui
4	bonne	non	non	oui	oui
5	assez mauvaise	non	non	oui	oui
6	bonne	non	non	non	non
7	bonne	non	oui	non	non
8	bonne	oui	non	non	non
9	bonne	oui	non	non	non
10	bonne	non	non	non	oui
11	bonne	non	oui	oui	oui
12	bonne	non	non	non	oui
13	bonne	oui	non	non	non
14	bonne	non	non	oui	oui
15	assez mauvaise	non	oui	non	non
16	bonne	oui	non	non	non
17	assez bonne	non	non	non	oui
18	bonne	non	non	non	non
19	bonne	non	oui	non	oui
20	bonne	oui	non	non	non
21	bonne	non	non	non	non
22	bonne	non	non	oui	non
23	bonne	non	oui	non	oui
24	assez mauvaise	non	oui	non	non
25	bonne	oui	non	non	non
26	assez mauvaise	non	non	oui	oui
27	bonne	oui	non	non	non
28	bonne	non	oui	non	oui
29	assez mauvaise	non	oui	oui	oui
30	bonne	non	non	non	non
31	assez bonne	oui	non	non	non
32	bonne	non	non	oui	oui
33	bonne	non	non	non	oui
34	bonne	oui	non	non	non
35	bonne	non	non	non	oui
36	bonne	non	non	non	oui
37	bonne	oui	non	non	non
38	assez bonne	oui	non	non	non
39	bonne	non	oui	non	oui
40	bonne	non	oui	non	oui
41	assez mauvaise	oui	non	non	non
42	bonne	non	non	non	oui
43	bonne	oui	oui	non	non
44	bonne	oui	non	non	non
45	assez mauvaise	non	oui	non	oui
46	bonne	non	non	non	oui
47	bonne	non	oui	non	non
48	assez bonne	non	non	non	oui
49	bonne	non	non	non	oui
50	bonne	non	oui	non	oui

	Signes d'orientation Cs	Prise méd. antérieure	CI	IM	Recherches diverses
1	non	non	non	non	non
2	non	non	non	non	non
3	oui	non	non	non	non
4	non	oui	non	non	non
5	oui	non	non	non	oui
6	non	non	non	oui-détection	non
7	oui	non	non	non	non
8	non	non	non	non	non
9	non	non	non	non	non
10	non	non	non	non	non
11	non	oui	non	oui+détection	oui
12	non	non	non	non	non
13	non	non	non	non	non
14	non	oui	non	oui+détection	non
15	non	non	non	oui-détection	non
16	non	non	non	non	non
17	non	oui	non	non	oui
18	non	oui	non	non	non
19	non	non	non	non	non
20	non	non	non	non	non
21	non	oui	non	non	non
22	oui	non	non	non	non
23	non	oui	non	oui+détection	non
24	oui	non	oui	non	non
25	non	non	non	non	non
26	non	non	non	non	oui
27	non	non	non	non	non
28	oui	oui	non	oui+détection	oui
29	non	oui	non	oui+détection	oui
30	non	non	non	oui-détection	non
31	non	non	non	non	non
32	non	non	non	non	non
33	non	oui	non	non	non
34	non	non	non	non	non
35	non	oui	non	non	non
36	non	oui	non	oui-détection	non
37	non	non	non	non	non
38	non	non	non	non	non
39	non	oui	oui	oui+détection	non
40	non	oui	non	oui+détection	non
41	non	non	non	non	non
42	non	non	non	non	non
43	non	non	non	non	non
44	non	non	non	non	non
45	non	non	non	oui+détection	non
46	non	non	non	non	non
47	non	non	oui	non	non
48	non	non	non	non	non
49	non	oui	non	non	non
50	non	non	non	non	non

	Décision	Aucun commentaire	Indications	Posologie	Insistance poso.
1	Dél. STOM.	non	oui	non	non
2	Dél. STOM.	non	non	non	non
3	Dél. STOM.	oui	non	non	non
4	Dél. PEPCI.	non	non	bonne	oui
5	Dél. STOM.	non	non	non	non
6	Dél. STOM.	non	non	non	non
7	Dél. STOM.	non	non	non	non
8	Dél. STOM.	oui	non	non	non
9	Dél. STOM.	non	non	bonne	non
10	Dél. STOM.	oui	non	non	non
11	Dél. autre	non	non	bonne	non
12	Dél. STOM.	non	non	bonne	non
13	Dél. STOM.	non	non	bonne	non
14	Dél. autre	non	non	bonne	non
15	Dél. STOM.	oui	non	non	non
16	Dél. STOM.	non	non	bonne	oui
17	Dél. STOM.	non	non	non	non
18	Dél. STOM.	non	non	non	non
19	Dél. STOM.	non	oui	bonne	oui
20	Dél. STOM.	non	non	bonne	non
21	Dél. STOM.	non	non	bonne	non
22	Dél. STOM.	non	oui	bonne	oui
23	Dél. autre	non	non	non	non
24	Dél. STOM.	non	non	non	non
25	Dél. STOM.	non	non	bonne	oui
26	Dél. STOM.	non	non	non	non
27	Dél. STOM.	non	non	non	non
28	Dél. autre	non	non	bonne	non
29	Dél. autre	non	non	bonne	non
30	Dél. STOM.	non	non	mauvaise	non
31	Dél. STOM.	non	oui	mauvaise	non
32	Dél. PEPCI.	non	non	bonne	non
33	Dél. STOM.	non	oui	bonne	oui
34	Dél. STOM.	oui	non	non	non
35	Dél. autre	non	non	bonne	oui
36	Dél. STOM.	non	non	bonne	non
37	Dél. STOM.	oui	non	non	non
38	autre	oui	non	non	non
39	Dél. autre	oui	non	non	non
40	Dél. PEPCI.	non	oui	mauvaise	non
41	Dél. STOM.	non	non	bonne	non
42	autre	oui	non	non	non
43	autre	oui	non	non	non
44	Dél. STOM.	non	non	non	non
45	Dél. autre	non	non	bonne	non
46	Dél. PEPCI.	non	oui	bonne	oui
47	Dél. STOM.	non	oui	non	non
48	Dél. STOM.	oui	non	non	non
49	Dél. autre	non	non	bonne	non
50	Dél. PEPCI.	non	non	bonne	non

	Durée	Insistance durée	Médecin	Conseils divers	Pas de problème
1	non	non	non	non	oui
2	mauvaise	oui	oui	non	non
3	non	non	non	non	non
4	mauvaise	non	non	oui	non
5	bonne	non	oui	oui	oui
6	non	non	non	oui	oui
7	non	non	non	oui	oui
8	non	non	non	non	oui
9	non	non	non	non	non
10	non	non	non	non	oui
11	non	non	oui	oui	non
12	non	non	non	non	oui
13	mauvaise	oui	oui	non	non
14	non	non	oui	oui	non
15	non	non	non	non	oui
16	bonne	oui	non	non	oui
17	bonne	non	oui	non	oui
18	bonne	oui	oui	non	non
19	mauvaise	non	non	non	oui
20	non	non	non	non	oui
21	mauvaise	oui	oui	non	non
22	non	non	non	non	non
23	non	non	non	oui	non
24	non	non	oui	non	non
25	non	non	non	non	oui
26	bonne	oui	oui	non	oui
27	non	non	non	oui	non
28	non	non	oui	oui	non
29	bonne	non	oui	oui	non
30	non	non	non	oui	non
31	bonne	non	oui	non	non
32	non	non	non	non	non
33	non	non	oui	oui	non
34	non	non	non	non	oui
35	non	non	non	non	non
36	non	non	non	non	non
37	non	non	non	non	oui
38	non	non	non	non	non
39	non	non	non	non	non
40	non	non	non	oui	non
41	non	non	non	oui	non
42	non	non	non	non	non
43	non	non	non	non	non
44	mauvaise	oui	oui	non	non
45	non	non	non	non	non
46	non	non	non	oui	non
47	non	non	non	non	oui
48	non	non	non	non	oui
49	non	non	non	oui	non
50	non	non	non	oui	non

	délivre Q-C- = F1	Délivre Q-C-Pb- =F2	séméio+IM = F3	signes+IM = F4	sém+sig+IM = F5	sém/sig+IM = F6
1	non	non	non	non	non	non
2	non	non	non	non	non	non
3	non	non	non	non	non	non
4	non	non	non	non	non	non
5	non	non	non	non	non	non
6	non	non	non	non	non	non
7	non	non	non	non	non	non
8	oui	oui	non	non	non	non
9	non	non	non	non	non	non
10	non	non	non	non	non	non
11	non	non	oui	non	non	oui
12	non	non	non	non	non	non
13	non	non	non	non	non	non
14	non	non	oui	non	non	oui
15	non	non	non	non	non	non
16	non	non	non	non	non	non
17	non	non	non	non	non	non
18	non	non	non	non	non	non
19	non	non	non	non	non	non
20	non	non	non	non	non	non
21	non	non	non	non	non	non
22	non	non	non	non	non	non
23	non	non	oui	non	non	oui
24	non	non	non	non	non	non
25	non	non	non	non	non	non
26	non	non	non	non	non	non
27	non	non	non	non	non	non
28	non	non	oui	oui	oui	oui
29	non	non	oui	non	non	oui
30	non	non	non	non	non	non
31	non	non	non	non	non	non
32	non	non	non	non	non	non
33	non	non	non	non	non	non
34	oui	oui	non	non	non	non
35	non	non	non	non	non	non
36	non	non	non	non	non	non
37	oui	oui	non	non	non	non
38	non	non	non	non	non	non
39	non	non	oui	non	non	oui
40	non	non	oui	non	non	oui
41	non	non	non	non	non	non
42	non	non	non	non	non	non
43	non	non	non	non	non	non
44	non	non	non	non	non	non
45	non	non	oui	non	non	oui
46	non	non	non	non	non	non
47	non	non	non	non	non	non
48	non	non	non	non	non	non
49	non	non	non	non	non	non
50	non	non	non	non	non	non

	poso+durée =F7	B.poso+durée =F8	poso+ins.= F9	durée+ins. =F10	F9+F10=F11	F9 ou F10=F12
1	non	non	non	non	non	non
2	non	non	non	non	non	non
3	non	non	non	non	non	non
4	oui	non	oui	non	non	oui
5	non	non	non	non	non	non
6	non	non	non	non	non	non
7	non	non	non	non	non	non
8	non	non	non	non	non	non
9	non	non	non	non	non	non
10	non	non	non	non	non	non
11	non	non	non	non	non	non
12	non	non	non	non	non	non
13	oui	non	non	non	non	non
14	non	non	non	non	non	non
15	non	non	non	non	non	non
16	oui	oui	oui	oui	oui	oui
17	non	non	non	non	non	non
18	non	non	non	oui	non	oui
19	oui	non	oui	non	non	oui
20	non	non	non	non	non	non
21	oui	non	non	non	non	non
22	non	non	oui	non	non	oui
23	non	non	non	non	non	non
24	non	non	non	non	non	non
25	non	non	oui	non	non	oui
26	non	non	non	oui	non	oui
27	non	non	non	non	non	non
28	non	non	non	non	non	non
29	oui	oui	non	non	non	non
30	non	non	non	non	non	non
31	oui	non	non	non	non	non
32	non	non	non	non	non	non
33	non	non	oui	non	non	oui
34	non	non	non	non	non	non
35	non	non	oui	non	non	oui
36	non	non	non	non	non	non
37	non	non	non	non	non	non
38	non	non	non	non	non	non
39	non	non	non	non	non	non
40	non	non	non	non	non	non
41	non	non	non	non	non	non
42	non	non	non	non	non	non
43	non	non	non	non	non	non
44	non	non	non	non	non	non
45	non	non	non	non	non	non
46	non	non	oui	non	non	oui
47	non	non	non	non	non	non
48	non	non	non	non	non	non
49	non	non	non	non	non	non
50	non	non	non	non	non	non

	F12 ou med.=F13	Q+etC+ =F14	Q+ ou C+ =F15	F14+STOM=F16	F14+PEP=F17	F14+autre=F18
1	non	non	oui	non	non	non
2	oui	non	oui	non	non	non
3	non	non	oui	non	non	non
4	oui	oui	oui	non	oui	non
5	oui	oui	oui	oui	non	non
6	non	oui	oui	oui	non	non
7	non	oui	oui	oui	non	non
8	non	non	non	non	non	non
9	non	non	oui	non	non	non
10	non	non	oui	non	non	non
11	oui	oui	oui	non	non	oui
12	non	oui	oui	oui	non	non
13	oui	non	oui	non	non	non
14	oui	oui	oui	non	non	oui
15	non	non	oui	non	non	non
16	oui	non	oui	non	non	non
17	oui	oui	oui	oui	non	non
18	oui	oui	oui	oui	non	non
19	oui	oui	oui	oui	non	non
20	non	non	oui	non	non	non
21	oui	oui	oui	oui	non	non
22	oui	oui	oui	oui	non	non
23	non	oui	oui	non	non	oui
24	oui	oui	oui	oui	non	non
25	oui	non	oui	non	non	non
26	oui	oui	oui	oui	non	non
27	non	non	oui	non	non	non
28	oui	oui	oui	non	non	oui
29	oui	oui	oui	non	non	oui
30	non	oui	oui	oui	non	non
31	oui	non	oui	non	non	non
32	non	oui	oui	non	oui	non
33	oui	oui	oui	oui	non	non
34	non	non	non	non	non	non
35	oui	oui	oui	non	non	oui
36	non	oui	oui	oui	non	non
37	non	non	non	non	non	non
38	non	non	non	non	non	non
39	non	non	oui	non	non	non
40	non	oui	oui	non	oui	non
41	non	non	oui	non	non	non
42	non	non	oui	non	non	non
43	non	non	non	non	non	non
44	oui	non	oui	non	non	non
45	non	oui	oui	non	non	oui
46	oui	oui	oui	non	oui	non
47	non	oui	oui	oui	non	non
48	non	non	oui	non	non	non
49	non	oui	oui	non	non	oui
50	non	oui	oui	non	oui	non

	F6+F8=F19	F19+STOM=F20	F19+PEP=F21	F19+autre=F22	sem+Bposo+Bdurée=F23	pharm/non-...
1	non	non	non	non	non	non
2	non	non	non	non	non	oui
3	non	non	non	non	non	non
4	non	non	non	non	non	oui
5	non	non	non	non	non	non
6	non	non	non	non	non	non
7	non	non	non	non	non	oui
8	non	non	non	non	non	oui
9	non	non	non	non	non	non
10	non	non	non	non	non	oui
11	non	non	non	non	non	oui
12	non	non	non	non	non	oui
13	non	non	non	non	non	non
14	non	non	non	non	non	oui
15	non	non	non	non	non	non
16	non	non	non	non	non	non
17	non	non	non	non	non	oui
18	non	non	non	non	non	non
19	non	non	non	non	non	non
20	non	non	non	non	non	non
21	non	non	non	non	non	non
22	non	non	non	non	non	oui
23	non	non	non	non	non	oui
24	non	non	non	non	non	oui
25	non	non	non	non	non	non
26	non	non	non	non	non	non
27	non	non	non	non	non	non
28	non	non	non	non	non	non
29	oui	non	non	oui	oui	oui
30	non	non	non	non	non	oui
31	non	non	non	non	non	non
32	non	non	non	non	non	non
33	non	non	non	non	non	oui
34	non	non	non	non	non	non
35	non	non	non	non	non	non
36	non	non	non	non	non	non
37	non	non	non	non	non	non
38	non	non	non	non	non	oui
39	non	non	non	non	non	non
40	non	non	non	non	non	oui
41	non	non	non	non	non	non
42	non	non	non	non	non	non
43	non	non	non	non	non	oui
44	non	non	non	non	non	non
45	non	non	non	non	non	oui
46	non	non	non	non	non	oui
47	non	non	non	non	non	non
48	non	non	non	non	non	non
49	non	non	non	non	non	oui
50	non	non	non	non	non	non

ANNEXE 10

LES DIFFERENTES FORMULES ET LEURS RESULTATS

N° de la formule	Intitulé de la formule	Nombre de réponses positives	N° des pharmacies donnant une réponse positive
1	Ne pose aucune question et délivre STOMEDINE® et ne donne aucun conseil.	3	8, 34, 37.
2	Ne pose aucune question et délivre STOMEDINE® et ne donne aucun conseil et répond qu'il n'y a pas de problème.	3	8, 34, 37.
3	Questionne sur la séméiologie et recherche une interaction médicamenteuse et la détecte.	8	11, 14, 23, 28, 29, 39, 40, 45.
4	Recherche les signes d'orientation vers une consultation médicale et recherche une interaction médicamenteuse et la détecte.	1	28.
5	Questionne sur la séméiologie et recherche les signes d'orientation vers une consultation médicale et recherche une interaction médicamenteuse et la détecte.	1	28.
6	Questionne sur la séméiologie ou recherche les signes d'orientation vers une consultation médicale et recherche une interaction médicamenteuse et la détecte.	8	11, 14, 23, 28, 29, 39, 40, 45. (idem formule 3)
7	Conseille la posologie (bonne ou mauvaise) et conseille la durée de traitement (bonne ou mauvaise).	7	4, 13, 16, 19, 21, 29, 31

8	Conseille la bonne posologie et conseille la bonne durée de traitement	2	16, 29.
9	Conseille la bonne posologie et insiste sur le respect de la posologie.	8	4, 16, 19, 22, 25, 33, 35, 46.
10	Conseille la bonne durée de traitement et insiste sur le respect de la durée de traitement.	3	16, 18, 26.
11	(Conseille la bonne posologie et insiste sur le respect de la posologie) et (conseille la bonne durée de traitement et insiste sur le respect de la durée de traitement.)	1	16.
12	(Conseille la bonne posologie et insiste sur le respect de la posologie) ou (conseille la bonne durée de traitement et insiste sur le respect de la durée de traitement.)	10	4, 16, 18, 19, 22, 25, 26, 33, 35, 46.
13	(Conseille la bonne posologie et insiste sur le respect de la posologie) ou (conseille la bonne durée de traitement et insiste sur le respect de la durée de traitement.) ou conseille de voir le médecin.	22	2, 4, 5, 11, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 24, 25, 26, 28, 29, 31, 33, 35, 44, 46.
14	Pose des questions et donne des conseils.	28	4, 5, 6, 7, 11, 12, 14, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 29, 30, 32, 33, 35, 36, 40, 45, 46, 47, 49, 50.
15	Pose des questions ou donne des conseils.	45	idem formule 14 + n°1, 2, 3, 9, 10, 13, 15, 16, 20, 25, 27, 31, 39, 41, 42, 44, 48.
16	Pose des questions et donne des conseils et délivre STOMEDINE®.	15	5, 6, 7, 12, 17, 18, 19, 21, 22, 24, 26, 30, 33, 36, 37.
17	Pose des questions et donne des conseils et délivre PEPCIDAC®.	5	4, 32, 40, 46, 50.

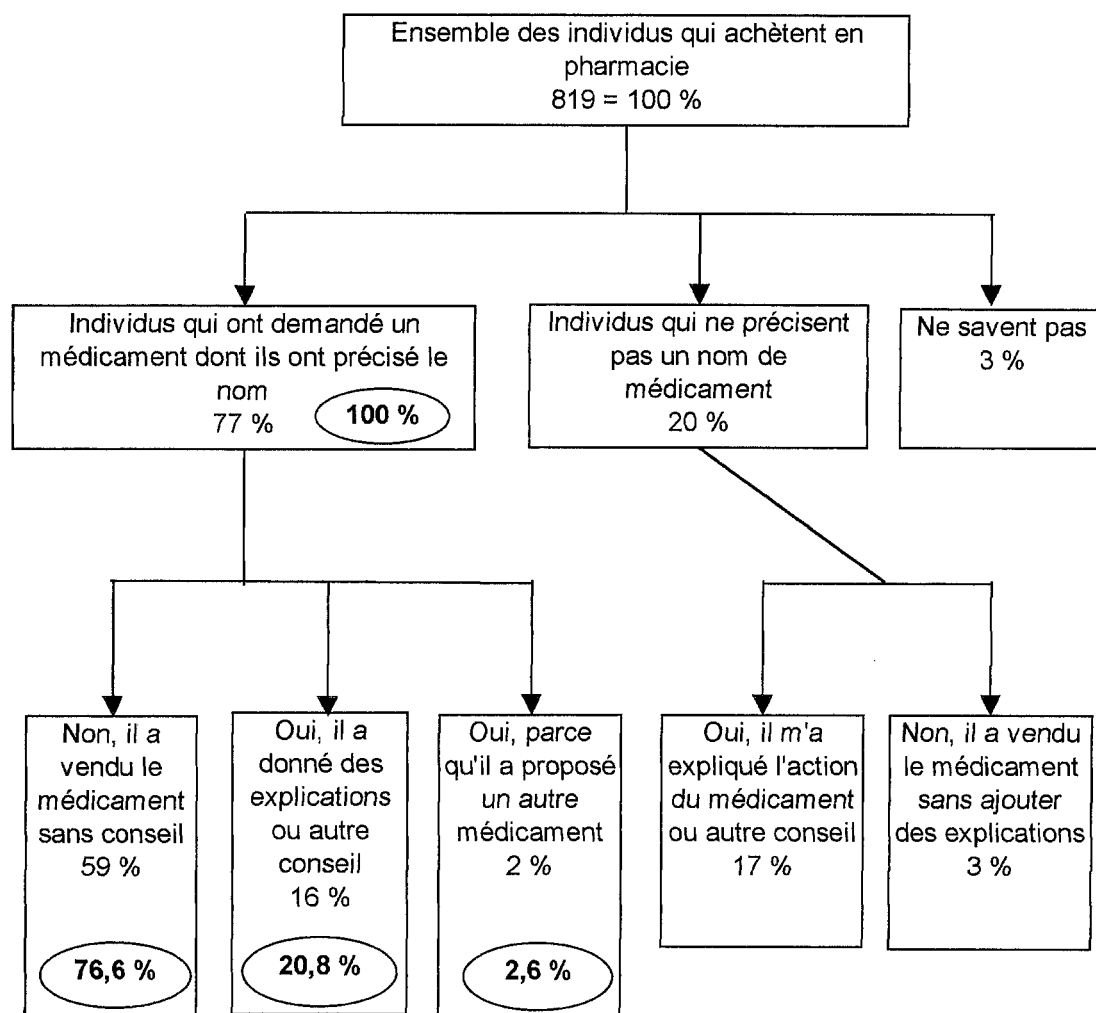
18	Pose des questions et donne des conseils et délivre un autre médicament.	8	11, 14, 23, 28, 29, 35, 45, 49.
19	(Questionne sur la séméiologie ou recherche les signes d'orientation vers une consultation médicale et recherche une interaction médicamenteuse et la détecte) et (conseille la bonne posologie et conseille la bonne durée de traitement).	1	29.
20	(Questionne sur la séméiologie ou recherche les signes d'orientation vers une consultation médicale et recherche une interaction médicamenteuse et la détecte) et (conseille la bonne posologie et conseille la bonne durée de traitement) et délivre STOMEDINE®.	0	
21	(Questionne sur la séméiologie ou recherche les signes d'orientation vers une consultation médicale et recherche une interaction médicamenteuse et la détecte) et (conseille la bonne posologie et conseille la bonne durée de traitement) et délivre PEPCIDAC®.	0	
22	(Questionne sur la séméiologie ou recherche les signes d'orientation vers une consultation médicale et recherche une interaction médicamenteuse et le détecte) et (conseille la bonne posologie et conseille la bonne durée de traitement) et délivre un autre médicament.	1	29.
23	Questionne sur la séméiologie et conseille la bonne posologie et conseille la bonne durée de traitement.	1	29.

ANNEXE 11

IMPORTANCE DU CONSEIL DU PHARMACIEN

ENQUETE SOFRES [62]

Question : Quand vous achetez un médicament à la pharmacie, comment cela se passe-t-il ?



Remarque : Le cas de figure se rapprochant de notre enquête se situe à gauche. Les résultats ont été ramenés à 100 % et apparaissent en gras dans les bulles afin de permettre la comparaison avec notre enquête.

Nom, Prénom : MARTIN Karinne

Titre de la Thèse : Le switching des antihistaminiques H2 : développement en France et enquête sur leur délivrance dans la région grenobloise

Nature de la Thèse : Thèse de Doctorat en Pharmacie
Grenoble – Année 1998

RESUME :

En 1996, l'arrivée de nombreux switches (ou médicaments délistés) sur le marché pharmaceutique français a donné un nouveau profil à la médication officinale.

A l'occasion du switching (ou délistage) de deux antihistaminiques H2 (cimétidine et famotidine), nous avons étudié le développement des switches en France et leur délivrance en officine. Pour ce deuxième point, nous avons réalisé une enquête sur 50 pharmacies de la région grenobloise afin d'évaluer les pratiques professionnelles des officinaux dans le cadre de la délivrance des antihistaminiques H2 « switchés ».

Les résultats obtenus, bien qu'hétérogènes, s'avèrent globalement insuffisants au niveau des questions et des conseils entourant la délivrance de ces médicaments non dénués de risques.

Sur la base de ces résultats nous avons conduit notre réflexion pour améliorer l'acte pharmaceutique. Il en ressort que le pharmacien doit impérativement adopter une nouvelle attitude face à de tels médicaments : il doit devenir prescripteur pour assurer un acte pharmaceutique de qualité et ainsi remplir ses fonctions d'acteur de santé publique.

MOTS CLES :

Switch – switching - délistage – antihistaminiques H2 – cimétidine – famotidine – enquête – médication officinale

JURY :

Professeur J. CALOP, Président de Jury

Monsieur M. MALLARET

Monsieur H. BONTEMPS

Madame M. DELETRAZ-DELPORTE

Monsieur D. BROQUET

Date de soutenance : 13 janvier 1998

Adresse de l'auteur : *[Données personnelles retirées de la version diffusée]*

