

UNIVERSITE TOULOUSE III - PAUL SABATIER

FACULTE des SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2013

2013 TOU3 2081

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

obtenu après soutenance

**du Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées Innovation Pharmaceutique et
Recherche**

Présentée et soutenue publiquement le 29 Octobre 2013

par

Céline CAILLET

Médicaments et Santé Publique au Laos

Directeur de thèse

Madame le Professeur Anne ROUSSIN

JURY

Président : Madame le Professeur Anne ROUSSIN

1^{er} assesseur : Madame le Docteur Haleh BAGHERI

2^{ème} assesseur : Monsieur le Professeur Jean CROS

3^{ème} assesseur : Madame le Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE

4^{ème} assesseur : Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

5^{ème} assesseur : Monsieur le Professeur Olivier RASCOL

6^{ème} assesseur : Madame le Docteur Catherine RIOUFOL

REMERCIEMENTS

A MA DIRECTRICE DE THESE

Mme le **Pr. Anne Roussin**

Pour m’ avoir accueillie, encadrée et soutenue pendant tout mon internat

Pour m’ avoir aidée à réaliser mon souhait de cursus professionnel

Pour vos encouragements dans les moments difficiles

Pour votre amabilité, votre humanité et votre bonne humeur

Merci.

AUX MEMBRES DE MON JURY DE THESE

Un immense merci d’ avoir accepté de juger ce travail. Soyez assurés de l’ honneur que vous me faites.

Je remercie tout particulièrement le **Pr. Jean Cros**. Sans son soutien sans faille je n’ aurai pas pu réaliser ce travail. Merci de votre confiance.

Mme le **Dr. Lapeyre-Mestre**, pour m’ avoir intégrée au sein de l’ équipe et m’ avoir donnée des opportunités pour ma carrière professionnelle. Pour ses bons conseils d’ expertise et son expérience partagée en pharmacoépidémiologie.

Mr le **Pr. Jean-Louis Montastruc** pour son accueil au sein de l’ équipe de Pharmacovigilance, pour ses connaissances apportées et pour l’ expérience partagée en période de pandémie grippale et ‘ vaccinale ’ en particulier. Merci également de sa confiance pour la suite.

Mme le **Dr Haleh Bagheri** pour son idée originale des isomères médicamenteux qui m’ a valu plusieurs prix.

Mme le **Dr. Catherine Rioufol**, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse de façon si chaleureuse. Je suis heureuse d’ avoir un membre de ma faculté d’ origine dans mon jury.

Mr le **Pr. Olivier Rascol**, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A CEUX QUI ONT PARTICIPE A LA REALISATION DE CE TRAVAIL

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Mme **Béatrice Garrette** et à la **fondation Pierre Fabre**. Sans leur soutien financier je n'aurais jamais pu réaliser ce travail. Mes plus vifs remerciements pour m'avoir également permis de m'impliquer dans la formation des spécialistes du médicament au Laos.

Monsieur le **Dr. Paul Newton**

Pour m'avoir accueillie au Laos, et intégrée au sein de son équipe

Pour ses larges connaissances et compétences scientifiques

Pour son humour anglais

Pour sa bienveillance et son humilité.

THANK YOU !

Monsieur le **Dr. Mayfong Mayxay** pour son expérience du terrain et ses bons conseils. Pour s'être toujours rendu disponible.

Les membres de la faculté de Pharmacie de Vientiane : Monsieur le Pr. Sily, Madame le Dr. Chanthanom, Mme le Dr. Sounantha, Mme le Dr Sengchamany, Mr le Dr Kamla...qui m'ont accueillie et qui ont tout fait pour que mon travail se déroule le mieux possible. Pour la chaleur de leur accueil.

Les membres du Food and Drugs Department : le Dr Lamphone Syhakhang et le Dr Bounxou Keohavong.

Chanvilay, Noudy, Phoutsapaphone, Niphonh, Ammaline, Outhevan, Sengmany...Collègues et amis, sans qui je n'aurais pas pu réaliser le travail de terrain dans ce merveilleux pays qui est le leur. Khop Chai Lai Lai !

A TOUS LES COLLEGUES RENCONTREES PENDANT CES 4 ANNEES A TOULOUSE

Cyrille pour tous ses conseils avisés, ses connaissances de l'Asie et son savoir dans de nombreux domaines.

Tous mes remerciements à l'équipe de Pharmacoépidémiologie

Emilie pour sa bonne humeur à toutes épreuves et son écoute dans les moments difficiles (ou pas !)

Julie pour supporter mes chansons et mes moments de stress et pour tous ses conseils de médecin et de pharmacoépidémiologiste

Gaëlle, ne change rien!

Guigui, Aurore, Lucie, Layla, Pauline, Gigi, Clarisse, Charlène, Manuela, François...

L'étage du dessus, un grand merci à toute l'équipe de Pharmacovigilance

Geneviève : les vaccins, un semestre difficile mais quelle expérience pour une première année d'internat!

Agnès, Pascale-Olivier, Christine, Isabelle...pour les connaissances qu'ils/elles m'ont apportées et pour leur gentillesse

Caroline, Vanessa et Annabelle pour leur soutien méthodologique et statistique et pour leur bonne humeur

Fabien : pour ses tapes sur l'épaule quotidiennes en période de thèse, et pour ses conseils professionnels

Stéphanie, Babeth, Muriel, Mireille, Julien, Ghislaine, Layla...pour leur gentillesse, leurs sourires et leur accueil au sein de l'équipe.

A TOUS LES AUTRES

Les co-internes et amis : la famille Schmitt, Hélène, Chayette, Nicoche, Malak, Michal, Seb, Loulou, Gillou, Laura, Rouchette...

Une petite dédicace à mes amis expats (même si la plupart ne pourront pas comprendre ces remerciements) toujours présents pour me faire oublier les moments difficiles loin de ma famille et de mes proches : Patricia, Jipsa, Michael (Luban), Julie-Anne, Caohime, Deenu, Dada, Ruth, Antonio, Roby, Wojtek...J'espère vous revoir en Europe ou ailleurs.

Sophie pour son écoute, sa gentillesse, son humour et ses bonnes idées M-E-R-C-I.

Delphine pour son sourire, les pauses café, les ragots et son humour qui me redonnent toujours la pêche.

Les plus vieux amis, toujours là, pour le meilleur ou pour le pire :

Anne-Laure, Francky, Martial, Delphine, Kadiatou, Rémy, Matiche, Julie, Thomas, Marielle, Stéfoune, Mousumi, Titi, Mathias, Sylvia, Elodie...

Même si nous sommes à des centaines (et parfois des milliers) de kilomètres, c'est à chaque fois un plaisir de partager des bons moments avec vous. Cela m'attriste que la distance ne vous permette pas d'être avec moi pour ma soutenance.

Aux 'voisins' pour les fous rires, les parties de tarot, les barbeuks...et j'en passe, bref, pour tous les bons moments partagés.

A mes parents

Pour m'avoir toujours poussée à faire ce dont j'avais envie, à toujours aller plus loin
Pour votre soutien, votre patience et votre dévouement pendant ces longues années d'études. Sans vous je n'aurais jamais pu suivre ce cursus.

Merci pour les jus d'oranges frais qui m'ont aidée à tenir pendant les dures périodes de révisions

Merci d'être de si bons parents avec de si bonnes valeurs! Ne changez rien.

A mes frères

Gros, pour ton humour, tes taquineries et ta joie de vivre
Julien, parce que grâce à toi je suis une tatie comblée.

A mes grands-mères : l'année prochaine je finis les études !

A mes grands-pères défunts, je pense fort à vous.

A tous les autres : Stéphanie(s), Manon, Samuel, Lucie...

A celui qui a tout partagé pendant ces quelques années, les bons comme les mauvais moments. Toujours présent quand j'en avais besoin. Merci pour son écoute, son attention, sa gentillesse, son affection et son entière confiance en moi quand moi-même je doutais. Il se reconnaîtra.

Table des matières

LISTE DES ANNEXES	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	10
I. MEDICAMENTS ET PAYS EN DEVELOPPEMENT	10
A. Une meilleure accessibilité au prix d'un usage non approprié ?	10
B. Risques médicamenteux	11
1. Résistances aux anti-infectieux	11
2. Effets indésirables médicamenteux	12
3. Pharmacogénétique et effets indésirables médicamenteux	14
4. Médicaments de contrefaçon	15
C. Pharmacovigilance et pays en développement	17
II. LA REPUBLIQUE DEMOCRATIQUE POPULAIRE LAO.....	20
A. Généralités	20
1. Géographie et population	20
2. Eléments d'histoire politique	22
3. Economie	23
4. Indicateurs sanitaires et principaux enjeux de Santé Publique	24
5. Système de santé	24
B. Le médicament en RDP Lao : connaissances actuelles	32
1. Utilisation des médicaments	32
2. Médicaments de mauvaise qualité et contrefaçons	34
III. CONTEXTE ET OBJECTIFS DU TRAVAIL.....	35
AXE 1. PERCEPTION DU RISQUE MEDICAMENTEUX : ETUDE TRANSVERSALE VERS L'AMELIORATION DE LA SANTE PUBLIQUE AU LAOS.....	36
I. INTRODUCTION	36
II. POPULATION ET METHODES.....	36
A. Population d'étude	36
B. Questionnaire	38
C. Recueil des données.....	39
D. Analyse des données	39
E. Aspects réglementaires	41
III. RESULTATS	41
A. Description de la population.....	41
B. Facteurs associés à la perception du risque médicamenteux	42
C. Usage de médicaments	45
D. Connaissances générales sur les risques médicamenteux	46
1. Médicaments modernes	47
2. Médicaments traditionnels.....	47
3. Médicaments de mauvaise qualité / médicaments de contrefaçon	47
E. Antécédents d'effet indésirable médicamenteux	48
F. Participation à un système de Pharmacovigilance	48
IV. DISCUSSION.....	49
A. Principaux résultats	49
B. Facteurs associés à la connaissance des risques médicamenteux.....	49

C. Connaissances générales sur les risques de médicaments	51
1. Les médicaments modernes	51
2. Les médicaments traditionnels	53
3. Médicaments de mauvaise qualité	54
D. Limites de l'étude	55
E. Communication des risques : implications et perspectives	55
F. Conclusion	57
AXE 2. UN OUTIL D'AIDE A L'IDENTIFICATION DES MEDICAMENTS : ETUDE PILOTE	58
I. INTRODUCTION	58
II. OBJECTIFS ET APPLICATIONS PRATIQUES DE L'OUTIL	59
A. Objectif	59
1. Une mise à disposition dans les services cliniques	59
2. Vers la recherche en Santé Publique	60
B. Principe général	60
III. METHODES	60
A. Création d'une pharmacothèque	60
B. Validité de l'outil	62
1. Sensibilité	62
2. Reproductibilité/Concordance inter-utilisateurs	62
3. Taille de l'échantillon	63
IV. RESULTATS	63
A. Mise en place de la pharmacothèque	63
B. Sensibilité	64
C. Reproductibilité	64
D. Description des erreurs	65
V. DISCUSSION	67
A. Principaux résultats	67
B. Limites	67
C. Vers une utilisation en pratique clinique	68
D. Vers une utilisation pour la recherche en Santé Publique	70
VI. CONCLUSION	71
CONCLUSION GENERALE	72
ANNEXES	73
BIBLIOGRAPHIE	84

Liste des annexes

Annexe 1. Questionnaire, étude perception des risques médicamenteux, anglais

Annexe 2. Questionnaire, étude perception des risques médicamenteux, lao

Annexe 3. Outil d'identification visuelle des médicaments : Description des erreurs

Liste des abréviations

- **RDP** : République Démocratique Populaire
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **EIM** : Effet Indésirable Médicamenteux
- **UMC**: Uppsala Monitoring Centre
- **ACT**: Artemisinin-based Combination Therapy
- **INTERPOL**: International Criminal Police Organization
- **MOH**: Ministry of Health
- **NIH**: National Institute of Health
- **RC** : Rapport de Côtes
- **USD** : United States Dollar
- **FDD** : Food and Drugs Department

Introduction

I. Médicaments et pays en développement

A. Une meilleure accessibilité au prix d'un usage non approprié ?

L'Organisation Mondiale de la Santé reconnaît l'accès aux médicaments essentiels comme un volet fondamental du droit à la santé, notion qui a vu le jour en 1946 dans la constitution de l'OMS, puis dans la Déclaration Universelle des Droits de l'Homme en 1948. Dans cette optique, l'OMS soutient les Etats-Membres dans le développement, la mise en place et l'accompagnement vers des politiques du médicament efficaces.

La croissance rapide du marché des médicaments a permis de favoriser l'accès aux traitements pour de nombreux patients dans les pays en développement, et ce même dans les régions les plus reculées. Cependant les gouvernements souffrent le plus souvent d'un manque de ressources et de systèmes de régulation adéquats. Dès lors, cette expansion peu contrôlée du marché des médicaments s'est accompagnée du développement de pratiques dangereuses, tels que l'accès aux médicaments sans prescription, l'achat des médicaments auprès de vendeurs informels ('vendeurs de rue') ou encore l'objectif de profit dans un contexte économique particulier dépassant trop souvent l'objectif de qualité des soins (1).

A cet égard, l'OMS estime qu'au niveau international, 50 % des médicaments sont prescrits, dispensés ou vendus de façon inappropriée et que la moitié des patients ne prennent pas leurs médicaments correctement. Elle souligne aussi que ceci est particulièrement vrai dans les pays en développement dans lesquels moins de 40 % des patients sont traités selon des recommandations cliniques dans le secteur public et 30 % dans le secteur privé (2).

La pratique de l'automédication est répandue dans les pays en développement. Elle est favorisée par l'accès à tous les médicaments (ou presque) sans prescription.

La prévalence de l'automédication est difficilement mesurable dans son ensemble puisqu'elle varie en fonction des populations, des pathologies et des médicaments étudiés. Les médicaments souvent rapportés dans la littérature dans les pays en développement sont les analgésiques, les vitamines, les anti-infectieux et les médicaments de médecine traditionnelle (3, 4).

L'automédication par les anti-infectieux est particulièrement inquiétante et des résultats alarmants ont été mis en évidence. Par exemple dans une étude menée au Vietnam en 2002, plus de la moitié des ménages ayant des médicaments au sein de leur foyer déclaraient stocker des antibiotiques en cas de survenue de 'toux' ou de 'diarrhées' (5). Une enquête de prévalence au Soudan en 2005 a montré que plus de 75 % des 1750 sujets interrogés avaient utilisé des antibiotiques ou antipaludiques sans prescription dans le mois précédent l'enquête. Parmi ces sujets, près de 20 % avaient utilisé à la fois un antibiotique et un antipaludique (6). Enfin, au Nigéria en 2011, près de 45 % des sujets interrogés ayant été malades dans les deux semaines précédentes, avaient pris des médicaments sans prescription, pour la grande majorité (94 %) des antibiotiques ou des antipaludiques (7).

B. Risques médicamenteux

1. Résistances aux anti-infectieux

L'usage inapproprié des médicaments est un des facteurs à l'origine de l'apparition de résistances. A ce titre, les résistances aux antibiotiques et autres anti-infectieux ont depuis longtemps fait l'objet d'attention particulière au niveau international, au vue des conséquences graves pour le patient mais également pour la collectivité.

Un exemple récent est l'émergence de *Plasmodium falciparum* résistants aux médicaments dérivés de l'artémisinine dans la région de Pailin (8). Cette province de l'Ouest du Cambodge, à la frontière avec la Thaïlande est connue pour être la source de propagation de résistances à de nombreux antipaludiques comme cela a été observé dès le début des

années 1960 pour la chloroquine puis à la fin des années 1960/début des années 1970 pour la sulfadoxine-pyriméthamine (9). Il apparaît que pour les dérivés de l'artémisinine, les premiers cas de résistance ont également été observés dans cette région. Bien que les causes de l'apparition de ces résistances dans cette région ne soient pas encore toutes connues, les chercheurs accusent notamment la pratique de l'automédication, et l'existence de médicaments de contrefaçon.

Cet exemple de résistance aux dérivés de l'artémisinine est particulièrement inquiétant en raison du manque actuel d'alternatives dans l'arsenal thérapeutique contre le parasite.

2. Effets indésirables médicamenteux

L'OMS définit un effet indésirable médicamenteux (EIM) comme « une réaction nocive et non voulue se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ».

La définition de l'effet indésirable médicamenteux s'élargit également depuis 2012 au sein d'une nouvelle directive européenne (10), aux réactions nocives résultant d'erreurs médicamenteuses, ou d'utilisations non conformes aux termes de l'Autorisation de Mise sur le Marché, y compris le mésusage, l'abus, le surdosage et l'exposition professionnelle.

En France, et dans la plupart des pays occidentaux, les EIM représentent la cause de près de 10 % des patients hospitalisés (11). On estime l'incidence annuelle des hospitalisations pour EIM entre 3 et 5% de l'ensemble des hospitalisations, avec des variabilités importantes selon l'âge et les types de services (12–14). Par ailleurs, la plupart de ces EIM sont évitables, comme le montre une récente méta-analyse publiée par Hakkarainen et al. : 52 % d'EIM ayant entraîné une hospitalisation et 45 % des EIM au cours d'une hospitalisation sont évitables (15).

De nombreux pays en développement faisant face à des difficultés à mettre en place leurs systèmes de pharmacovigilance (cf p.17), les données concernant la sécurité des médicaments y sont rares (16). Voici cependant quelques observations récentes.

En Ouganda, qui a intégré le programme OMS pour la surveillance des EIM en 2007, dans une étude en 2011 dans deux hôpitaux, l'incidence des EIM survenant au cours de l'hospitalisation était très élevée (49,5 %) (17). De façon surprenante, l'incidence des hospitalisations causées par un EIM n'était que de 1,5 %. Selon les auteurs, la sous-estimation très probable de l'incidence d'hospitalisation pour iatrogénie médicamenteuse résulte du fait que les données concernant les médicaments consommés avant l'hospitalisation sont très incomplètes. Ces données sont le plus souvent basées uniquement sur les dires du patient ou de ses proches, en l'absence de prescription ou de documentation quant à l'histoire médicale du patient.

Il existe également des données dans des pays émergents, tel que l'Inde dont l'adhésion au programme OMS date de 1998. Basée sur des notifications spontanées volontaires, une étude dans des services médicaux et de soins intensifs en 2004-2005 a mis en évidence une incidence d'hospitalisations pour iatrogénie médicamenteuse dans ces services de 3,4 % (18). Ici encore, les auteurs discutent d'une probable sous-estimation de cette incidence. Ils évoquent la récente mise en place du programme national de notification des EIM, encore peu connue des professionnels de santé. La différence d'incidence observée entre cette étude et les études françaises citées plus haut peut aussi être expliquée par le fait que dans ces dernières une recherche active des cas était effectuée, en comparaison à la notification spontanée dans l'enquête indienne.

On comprend bien qu'il est difficile de comparer les données entre les pays en développement et les pays plus développés, notamment car les populations sont exposées à des profils de pathologies, et donc de médicaments parfois différents.

Cependant, les données exposées ci-dessus suggèrent une marge de manœuvre non négligeable pour limiter la morbidité d'origine médicamenteuse dans les pays en développement dans lesquels les pratiques dangereuses liées à l'utilisation des produits médicaux exposent les patients à de nombreux risques pour leur santé.

3. Pharmacogénétique et effets indésirables médicamenteux

Depuis quelques années, des susceptibilités individuelles favorisant la survenue d'EIM ont été identifiées. C'est le cas par exemple de certaines ethnies asiatiques (Han Chinese, Thai ou Malay) qui ont un risque plus élevé que les populations caucasiennes de survenue d'EIM graves tels que les syndromes de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique sous allopurinol ou carbamazépine (19–21). L'origine de ce phénomène est liée à la présence de certains allèles de gènes du système HLA dans ces populations, tels que l'allèle HLA-B*5801 ou le HLA-B*1502.

Des susceptibilités d'EIM relatives aux cytochromes ont également été décrites. Il existe par exemple plus de 70 allèles du gène codant pour le CYP2D6 (22). Des cas d'effets indésirables ont été observés chez des nouveaux-nés allaitant de mères ayant consommé de la codéine. Ces patientes ont été caractérisées de métaboliseurs ultra-rapides des substrats du CYP2D6. La codéine, une pro-drogue alors fortement métabolisée en morphine par le CYP2D6, a entraîné des arrêts respiratoires des nouveau-nés allaitant (23).

En raison de la complexité de la pharmacogénétique et de la grande diversité des populations au niveau international, on peut raisonnablement penser que de nombreuses susceptibilités génétiques concernant les risques médicamenteux n'ont pas encore été percées à jour. Ceci est particulièrement vrai dans les pays en développement où cette notion de

pharmacogénétique n'a pas encore été suffisamment intégrée aux systèmes de surveillance existant (24).

4. Médicaments de contrefaçon

Selon l'OMS, 10 % des médicaments en vente sur le marché mondial sont des faux ou des médicaments de mauvaise qualité, ce pourcentage pouvant atteindre entre 30 et 60 % dans les pays les plus pauvres d'Afrique ou de l'Asie du Sud-Est (25). La circulation des médicaments de mauvaise qualité est favorisée par les difficultés de régulation du circuit du médicament par les autorités compétentes, du fait du manque de structures et de moyens.

De plus en plus de classes médicamenteuses sont visées par la contrefaçon, en attestent les récentes découvertes portant sur les médicaments des dysfonctionnements érectiles au Royaume-Uni (26) ou encore les anti-cancéreux aux Etats-Unis (27).

De nombreuses investigations sont menées dans les pays en développement, le plus souvent dans le domaine des anti-infectieux. A titre d'exemple, dans une enquête menée dans plusieurs pays d'Asie du Sud-Est entre 1999 et 2006 sous l'égide d'INTERPOL (28), 50% d'échantillons d'artésunate testés ne contenaient pas ou de très faibles quantités du principe actif. Une revue systématique de la littérature publiée cette année dans le British Medical Journal (29) fait état d'une prévalence médiane de médicaments anti-infectieux de qualité inférieure (substandard) ou de contrefaçon de 28,5 % (IC 95 %, 11-48 %) dans 25 pays à revenus faibles ou très faibles.

Les contrefaçons de médicaments représentent un risque majeur pour la santé des populations (30). Outre les échecs thérapeutiques et la contribution à l'apparition et la propagation des résistances aux anti-infectieux, le contenu des médicaments contrefaits peut s'avérer dangereux. En effet, même si l'ampleur du phénomène est moins connue, les contrefaçons contiennent souvent diverses substances autres que le principe actif attendu.

Quelques épidémies d'EIM dues à des lots de médicaments contrefaits ont été observées dans le passé, à l'image du décès de 85 enfants liés à une contamination d'un lot de sirops de paracétamol par du diéthylène-glycol en Haïti au milieu des années 1990 (31).

Dans une étude menée au Laos en 2003 (32), la totalité des contrefaçons d'artésunate achetées dans 22 pharmacies contenaient d'autres molécules telles que le paracétamol, la sulfadoxine, la noramidopyrine, la pyriméthamine, l'érythromycine ou encore le chloramphénicol. Ces molécules exposent les patients à des effets indésirables graves. Par exemple, la noramidopyrine retrouvée dans ces médicaments a été retirée du marché français en 2006 à cause d'un risque élevé d'agranulocytose.

La lutte contre les médicaments de contrefaçon s'intensifie et de nombreuses avancées ont été faites, en atteste la mise en place récente (2009-2010) d'outils tel que le « Sproxil's Mobile Product Authentication™ » (MPA). Lancé par une compagnie américaine, Sproxil MPA permet aux patients de vérifier l'authenticité des médicaments qu'ils achètent grâce à leur téléphone portable. Le principe est simple : une carte à gratter est collée sur les médicaments, dévoilant un code unique pour chaque médicament. Le patient envoie ce code par un SMS (service gratuit) et une réponse attestant de l'authenticité du médicament est instantanément renvoyée sur son téléphone portable. De nombreuses firmes pharmaceutiques sont intéressées par ce dispositif et l'opération a été lancée dans 5 pays dont l'Inde en 2011, pays dont le marché du médicament est très affecté par les médicaments de contrefaçons (33).

C. Pharmacovigilance et pays en développement

L'évaluation des médicaments après leur mise sur le marché (Phase IV) est très importante pour l'analyse et la gestion des risques associés aux médicaments une fois qu'ils sont accessibles pour utilisation par la population générale. En effet, les conditions d'utilisation des médicaments pendant les essais cliniques ne reflètent pas les conditions réelles d'utilisation par la population générale après commercialisation.

Après la tragédie de la thalidomide dans les années 1960 (34), la plupart des pays développés ont rapidement mis en place leurs systèmes de Pharmacovigilance, en charge de la détection, de la prévention et de l'information sur les EIM. En plus de cela, en 1968 le programme de l'OMS, le 'WHO programme for International Drug Monitoring', a été créé, date à laquelle 10 pays étaient membres. En 2012, le programme, qui est régi par l'Uppsala Monitoring Centre (UMC) en Suède compte plus de 130 pays membres (sur près de 200 dans le monde).

Le champ de travail de l'UMC comporte plusieurs axes, le principal étant le recueil et la gestion des données de pharmacovigilance envoyées par les pays membres et regroupées dans une base de données internationales : Vigibase. Cet outil qui en 2013, compte près de huit millions d'Individual Case Safety Reports, permet notamment l'analyse et la détection rapide de signaux de pharmacovigilance qui sont immédiatement communiqués aux pays membres via divers outils dont la revue 'Signal'.

On pourrait penser que, dès lors que de nombreux médicaments ont été largement utilisés et que leur sécurité a été largement étudiée dans les pays développés, l'utilité de systèmes de pharmacovigilance dans les pays en développement est discutable. Cependant les profils de sécurité des médicaments ne sont pas directement généralisables aux pays en développement dans lesquels l'incidence, les caractéristiques et la sévérité des EIM peuvent

sensiblement différer en raison d'influences des pratiques d'utilisation et également d'influences environnementales et génétiques.

Pourtant, en 2013, alors que la plupart des pays développés adhèrent au programme de l'UMC, moins de la moitié (n = 38) des 91 pays en développement en sont membres.

Les difficultés rencontrées dans les pays en développement pour la mise en place et le développement des systèmes de Pharmacovigilance sont multiples (35,36). Une étude récente dans 55 pays à revenus faibles ou moyens (37) a révélé les principales barrières suivantes : le manque d'infrastructures et d'équipement, le manque de formation des acteurs du système ou encore le manque de main d'œuvre et les difficultés liées au manque de connaissances et aux problèmes de 'culture' de la déclaration des effets indésirables. Seuls quelques pays avaient mis en place une législation concernant la notification des EIM par les professionnels de santé. D'autre part, étaient soulignés le manque de communication et de collaboration entre les autorités compétentes ou encore les problèmes d'implication des patients dans le système.

Les systèmes de pharmacovigilance souffrent également d'autres difficultés, relatives à l'évaluation de la sécurité des plantes médicinales telle que l'identification botanique des composants. Ce problème est particulièrement marqué dans les pays en développement qui manquent d'infrastructures nécessaires pour l'analyse qualitative et toxicologique de ces produits (38).

Pour pallier aux difficultés rencontrées par les systèmes de pharmacovigilance, l'UMC propose des outils d'aide comme le document 'Safety monitoring of medicinal products - Guidelines for setting up a pharmacovigilance Centre'. L'UMC met également en place des structures spécifiques, à l'image du 'WHO-Collaborating Centre in Advocacy and Training in Pharmacovigilance in Africa' basé à Accra, au Ghana sous la direction du Professeur Alex

Dodoo (39). Elle fournit aussi chaque année des services d'éducation et de formation à la pharmacovigilance.

Enfin, pour optimiser l'évaluation de la sécurité des plantes médicinales, l'organisation a élaboré des recommandations telles que le '*WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems*'. En collaboration avec le Royal Botanic Gardens Kew et l'Université d'Uppsala, l'UMC a également développé des systèmes et outils de standardisation de la classification des noms des plantes médicinales : le 'WHO Herbal Dictionary' et l'Herbal ATC index' (39).

II. La République démocratique Populaire Lao

A. Généralités

1. Géographie et population

Le Laos, officiellement la République démocratique populaire lao est un pays d'Asie du Sud-est. La Capitale du Laos, Vientiane (anciennement 'Viangchan'), ville la plus peuplée du Laos, est située sur la rive gauche du Mékong, qui marque la frontière avec la Thaïlande.

Sans accès à la mer, le pays partage des frontières communes avec la Thaïlande, le Vietnam, le Cambodge, la Chine et la Birmanie.



Figure 1 : Situation géographique de la RDPen Asie du Sud-Est
Source: Central Intelligence Agency-The World Factbook

Avec une superficie d'environ 236 800 km², l'ensemble du territoire est dominé par un relief montagneux au Nord, une zone de plaines au Centre et une région des plateaux au Sud. Le réseau routier, encore insuffisamment développé sur les plateaux et au Nord, rend la circulation à l'intérieur du pays difficile.



Figure 2 : Principales villes en RDP Lao
 Source: Central Intelligence Agency-The World Factbook

Le Laos est découpé en 17 provinces dont la province de la Capitale de Vientiane, et de 140 districts.

En 2012, la population du Laos s'élève à 6 514 432 habitants (Lao Statistics Bureau), avec un taux d'accroissement démographique de 1,63% par an (40). La densité de population de 24 habitants par kilomètre carré en 2005 (41), est la plus faible dans la région du Sud-Est Asiatique (Thaïlande : 127 hab/km², Vietnam : 232 hab/km²). Elle varie aussi selon les régions : élevée dans les zones fertiles des plaines, elle est éparpillée dans les régions montagneuses du Nord et sur les plateaux.

La population est pluriethnique, avec 49 groupes principaux et plus de 160 subdivisions. Il existe 4 grandes familles 'ethno-linguistiques' : les Lao-Tai (Tai-Kadai), Mon-Khmer (Austro-asiatiques), Hmong-Mien (Hmong-Yao et Miao-Yao) et Sino-Tibétain (principalement Tibéto-Birmans).

Au sein de cette mosaïque ethnique, 67 % de la population pratique le bouddhisme, l'autre courant majoritaire de croyance étant l'animisme.

L'ensemble de la population est longtemps restée faiblement urbanisée mais les réformes économiques de la fin des années 1980, l'adhésion à l'Association des Nations d'Asie du Sud-Est (ASEAN) en 1997 ainsi que les divers aménagements d'infrastructures tendent à modifier cette situation, surtout au sein de la Capitale de Vientiane et ses environs qui subissent des transformations urbaines importantes et rapides. Cependant la population reste encore très rurale avec en 2010, près de 73 % de la population. Dans les zones rurales la plupart des habitants pratiquent une agriculture vivrière de subsistance.

Le taux d'alphabétisation en 2005 était de 72,7 % chez les sujets âgés de plus de 15 ans.

2. Eléments d'histoire politique

Le Laos a été pendant toute la première moitié du 20^{ème} siècle sous protectorat français, indexée à l'Indochine française au même titre que le Vietnam et le Cambodge.

Le pays obtient son indépendance vis-à-vis de la France le 19 Juillet 1949, tout en demeurant un Etat associé de l'Union française. Ce n'est qu'en 1954, avec la signature des accords de Genève, que la France reconnaît l'indépendance des États indochinois, mettant un terme définitif à l'Indochine française, et laissant le royaume du Laos, désormais totalement indépendant.

Le Laos devient une monarchie en 1954, très vite entraînée dans les tourments de la 2^{ème} guerre d'Indochine (« Guerre du Vietnam »). De 1964 à 1973, le pays connaît de lourds bombardements aériens dont il garde encore la trace, en particulier de par les munitions qui n'ont pas explosé et qui blessent ou tuent encore plusieurs centaines de personnes par an.

La République Démocratique Populaire du Laos est proclamée le 2 Décembre 1975 à la fin de la 2^{ème} guerre d'Indochine par le mouvement révolutionnaire du Pathet Lao. Ce mouvement, à l'origine un mouvement indépendantiste et nationaliste s'est progressivement affirmé comme un mouvement communiste durant la guerre froide. Cette proclamation de la

République par le Pathet Lao est à l'origine de l'envoi d'une partie des élites dans des camps de rééducation et de la fuite de 10 % de la population à l'étranger (42). D'idéologie marxiste-léniniste, le Parti Révolutionnaire Populaire Lao (remplaçant le nom générique de 'Pathet Lao') est toujours à la tête du pays.

De 1975 à 1986, le pays s'isole et privilégie les relations extérieures avec l'Union Soviétique et le Vietnam. En 1986, face aux échecs de la stratégie socialiste pour améliorer le niveau de vie de la population c'est l'ouverture économique du pays. Cette ouverture est définie comme le « Nouveau Mécanisme Economique » ou l' « Entrée dans le socialisme de marché ». En parallèle, l'assistance technique des pays membres de l'Union Soviétique diminue avec la chute de l'URSS.

La structure politique est un système à parti unique, dominé par un Comité Central et un Bureau Politique. Le Congrès du Parti, qui se tient tous les cinq ans est l'évènement politique le plus important du pays : il règle la lutte politique interne et approuve la nouvelle répartition du pouvoir (43).

3. Economie

Près de 70% de la population active est employée dans le secteur agricole (majoritairement dans la culture du riz) mais sa productivité est insuffisante puisqu'elle représente seulement 30 % du Produit Intérieur Brut du pays. Le potentiel hydroélectrique et le bois constituent également deux importantes richesses naturelles. Entouré de puissants voisins, le pays profite du dynamisme régional mais demeure fortement dépendant de l'aide étrangère, laquelle soutient les investissements.

Le Laos occupe la 138^{ème} place (sur 186 pays au total) de l'Indice de Développement Humain (44). Selon la Banque Mondiale, depuis 2011 le pays fait partie des « pays à revenus moyens de tranche inférieure » même si, en 2010, 27,6 % de la population vit en dessous du seuil de pauvreté fixé par la Banque Mondiale à 1,25 USD (40). Les écarts entre la Capitale et

le reste du pays ne cessent de se creuser et ce sont les classes de population les plus riches qui bénéficient des retombées de la croissance.

4. Indicateurs sanitaires et principaux enjeux de Santé Publique

L'espérance de vie à la naissance est de 63 ans. En 2010, la mortalité maternelle était de 470 pour 100 000 naissances vivantes. La mortalité infantile est en décroissance puisqu'elle est passée de 137 décès pour 1 000 naissances vivantes en 1990 à 42 en 2011.

Les principales causes de décès chez les enfants de moins de 5 ans sont la prématurité, la paludisme, les infections respiratoires aiguës et les diarrhées infectieuses.

En progression régulière depuis 2005, la couverture vaccinale par le vaccin tétravalent Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Polio est d'environ 80 % en 2010 (45).

Le Laos est considéré comme un pays à faible prévalence du VIH avec une prévalence 164 pour 100 000 habitants. En 2010, l'incidence du paludisme était estimée à 1113 nouveaux cas pour 100 000 habitants et plus d'un tiers de la population vivait dans des zones à fort risque de transmission.

D'autres autres pathologies infectieuses épidémiques ou endémiques affectent le Laos telles que la dengue, la fièvre typhoïde, l'hépatite A et d'autres, plus rares, telles que les Rickettsioses.

5. Système de santé

a) Organisation générale

En replaçant le système de santé dans un contexte historique, on s'aperçoit que les services de santé se sont peu développés durant la colonisation, le Laos étant négligé par la 'mise en valeur' coloniale française (46,47). Les quelques infrastructures, privilèges d'une élite urbaine, se délitent durant les dernières années de l'ancien régime (1975). De 1975 à 1980, dans les années économiquement et idéologiquement difficiles, les artisans de la libération se trouvent à la tête d'un pays à reconstruire. Sous influence soviétique et

vietnamienne, la nouvelle politique de santé met en place un réseau de soins de santé primaires où les agents de santé sont chargés de la propagande sanitaire. Mais la faible utilisation des services publics est constatée dès 1978, liée à un manque de confiance de la population envers les services gouvernementaux, ces derniers se heurtant à une double concurrence : une part de la demande était dirigée vers la médecine traditionnelle, mais c'est le marché du médicament qui jouait le rôle essentiel. Le développement de ce marché était lié à des phénomènes très généraux, tels que le passage à une économie de marché et la diffusion de modèles culturels occidentaux entraînant la valorisation de la médecine moderne. Les ventes de médicaments s'effectuaient non seulement par l'intermédiaire des pharmacies urbaines de Vientiane et de Thaïlande, mais aussi, dans les villages mêmes, par l'intermédiaire de tout un réseau parallèle constitué par des infirmiers privés, des pseudo-infirmiers et de simples revendeurs. Le succès de ce réseau villageois reposait en partie sur les avantages qu'il présentait par rapport au réseau médico-sanitaire du gouvernement tels que l'accessibilité aux services de santé primaires au sein même des villages.

A ce jour, l'organisation du système de santé laotien s'appuie sur trois secteurs : le secteur public, le secteur privé et le secteur traditionnel.

b) Secteur public

Le secteur public est un secteur pyramidal à quatre niveaux (figure 3) : le niveau central (Ministère de la santé, hôpitaux centraux et régionaux), le niveau provincial (bureaux de santé provinciaux et hôpitaux provinciaux), le niveau du district (Unité de santé du district et hôpitaux de district) et le niveau périphérique (Centres de santé).

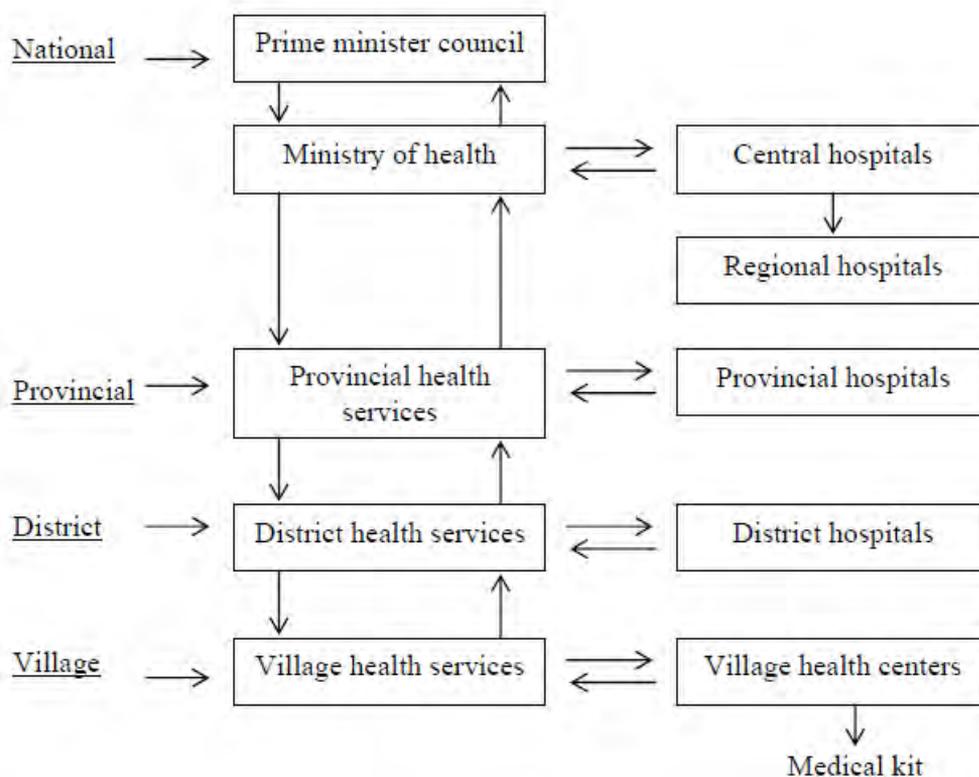


Figure 3 : Structure et organisation du système de santé au Laos

Source : Ministry of Health – National Institute of Health. Strengthening the quality of Human Resources for Health oriented toward the district and village levels in Lao People’s Democratic Republic

Au niveau opérationnel, le principe général est la mise en œuvre de soins de santé selon une organisation décentralisée en provinces, districts et villages, calquée sur l’organisation administrative du pays. Les services de soins sont donnés par les fonctionnaires de l’Etat. En 2011, le système public totalise 4 hôpitaux centraux, 4 hôpitaux régionaux, 12 hôpitaux provinciaux, 129 hôpitaux de district et 872 centres de santé. Un total de 6704 lits est proposé par le secteur public en 2011, soit 1 lits pour 1000 habitants (48).

c) Secteur privé

Le secteur privé est autorisé par le Ministère de la santé depuis 1992, sous certaines conditions. A titre d’exemple, un médecin doit avoir pratiqué pendant au moins sept années dans le secteur public pour avoir l’autorisation d’exercer en cabinet médical privé. Ce secteur est en plein essor avec en 2011, 222 cliniques privées et près de 2000 pharmacies privées. La

plupart des médecins qui exercent en clinique privée le font en général après leurs heures de travail à l'hôpital.

d) Secteur traditionnel

La médecine traditionnelle occupe une place importante dans les soins de santé, la population y ayant recours par tradition (cf p.33). Chaque village a son ou ses propres praticiens de médecine traditionnelle (en général 1 ou 2) qui traitent la population par les plantes médicinales, les rituels ou encore par superstition. Certains sont simplement spiritualistes. Les praticiens sont très actifs dans les villages des minorités ethniques dans les régions les plus reculées.

Il existe également 7 stations provinciales procurant des soins de médecine traditionnelle et disséminés dans le pays, et un Institut de Médecine Traditionnelle à Vientiane.

La médecine traditionnelle est l'un des éléments de la politique nationale sur le médicament.

e) Recouvrement des coûts et assurance maladie

Jusqu'en 1995, la santé fait partie des prérogatives de l'Etat qui met en place les moyens pour que les populations bénéficient de la gratuité des soins. Mais la crise des années 1990 remet en cause ce schéma. A partir de 1995, un système de financement à travers la participation financière des usagers est mis en place (49).

Aujourd'hui il existe au Laos quatre schémas de protection santé :

- Les systèmes d'assurances obligatoires pour le secteur formel :
 - La sécurité sociale des fonctionnaires, mise en place en 1986, est financée par les cotisations des employés (environ 6 % du salaire de base). Le tiers-payant n'existe pas, les assurés font l'avance des frais et sont remboursés *a posteriori*.

➤ La sécurité sociale des salariés, opérationnelle depuis 2001, concerne les entreprises de Vientiane de plus de 10 salariés. La part de l'employeur est de 5 % et l'employé cotise 4,5 % de son salaire. Les conjoints et ayants-droit de moins de 18 ans sont couverts sans aucune contribution supplémentaire. En 2006, les employés de 246 entreprises y avaient souscrit, soit 28 400 membres payants et 56 211 bénéficiaires au total.

- Un service d'assurance volontaire pour le secteur informel

Plus de 80 % de la population laotienne travaille dans le secteur informel, sans aucun accès aux régimes de sécurité sociale décrits ci-dessus. En 2002, le Ministère de la santé a proposé des moyens de fournir une protection sociale à la population par le biais de l'assurance communautaire volontaire' (Community-Based Health Insurance). Celle-ci est basée sur une contribution mensuelle des ménages bénéficiaires qui prend en compte la taille de la famille et la zone d'habitation. En 2008 on dénombrait 41 000 bénéficiaires.

- Les Fonds d'Equité

Le Fond d'Equité de santé est un concept qui vise à augmenter l'utilisation des services de santé pour les populations les plus démunies. Il devrait lever certains obstacles dans l'accès aux soins hospitaliers puisqu'il concerne les frais d'hospitalisation au-delà de 20 USD. Ce dispositif à vocation solidaire est alimenté par des subventions publiques et privées, et en grande partie de l'aide extérieur (Croix-Rouge Suisse, Projet Lux-Development par exemple) Les personnes éligibles sont les patients reconnus pauvres après une enquête par un comité de pilotage.

Malgré le développement de tous ces services, seul 18,5 % de la population bénéficie d'une couverture maladie en 2011.

f) Ressources humaines

Le secteur public dénombre en 2012 un total de 14 189 personnels de santé, pour une moyenne de 2,17 travailleurs dans le secteur pour 1 000 habitants. Le pays fait donc face à un manque de personnel puisque le minimum recommandé par l’OMS est de 2,5 personnels de santé pour 1000 habitants.

Cependant, avec la mise en place de la première stratégie de développement national pour le personnel de santé de 2009-2020, la situation tend à s’améliorer.

Les professionnels de santé au Laos sont catégorisés en plusieurs niveaux en fonction de leur niveau d’éducation et de formation en santé : le niveau de haute qualification, le niveau intermédiaire et le niveau de plus faible qualification.

Le niveau de haute qualification correspond aux médecins, pharmaciens et dentistes qui ont suivi un cursus de cinq à sept années d’études supérieures à l’Université des Sciences de la Santé. Le niveau intermédiaire comprend les infirmières/sage-femmes, pharmaciens assistants, dentistes assistants, kinésithérapeutes, assistants de laboratoire et hygiénistes qui ont suivi un cursus de trois ans à l’Université Santé et Technologie. Enfin, les personnels de niveau faible sont des infirmières auxiliaires, techniciens de laboratoires et pharmaciens techniciens dont la formation et l’éducation est variable (2 ans ou moins). Certains par exemple ont uniquement suivi une formation courte (quelques mois ou moins) d’infirmière au sein de l’armée.

Les pharmaciens sont divisés en trois niveaux selon leur parcours dans le supérieur :

- Les pharmaciens qualifiés : ont étudié pendant cinq ans à la faculté de Pharmacie
- Les pharmaciens assistants (niveau intermédiaire) : ont 3 années d’étude à l’Université Santé et Technologies (College of Health Technology)

- Les pharmaciens techniciens (ou pharmacien de niveau faible) : formés sur un ou deux ans dans une école d’infirmière provinciale ou au Vietnam. Depuis plus de dix ans ce type de formation n’existe plus.

g) Le secteur pharmaceutique

L’organisation générale du secteur pharmaceutique relève du Ministère de la santé. Trois centres, ‘Medical Product Supply Centre’, ‘Food and Drug Quality Control Centre’ et ‘Traditional Medicine Research Centre’ sont supervisés par le Food and Drugs Department (FDD). Au niveau provincial le ‘Provincial Health Department’ avec son unité de ‘Food and Drugs Unit’ est également impliqué dans la politique du médicament.

Les principales fonctions de la FDD sont la législation, la régulation, le contrôle de l’import-export, la fabrication, la distribution, l’utilisation, l’assurance qualité ainsi que le suivi et l’évaluation des pharmacies privées et publiques.

Jusqu’en 1987, la plupart des médicaments provenaient de pays extérieurs. A partir de 1989, le secteur pharmaceutique connaît un élan sans précédent mais reste peu professionnalisé avec une gestion des pharmacies privées dominée par des non-pharmaciens.

La politique pharmaceutique nationale (National Drug Policy) développée dès 1993 avec le soutien financier de la Swedish International Development Cooperation Agency (Sida) comprend un ensemble de stratégies visant à faciliter l’accès aux médicaments essentiels et à améliorer leur utilisation rationnelle (50).

Il y a six industries pharmaceutiques au Laos, dont deux gouvernementales (Factory n°2 et Factory n°3).

h) Les pharmacies privées

En 2011 il existe au Laos près de 2000 pharmacies privées.

Les pharmacies privées sont classifiées en trois catégories en fonction du niveau de qualification du détenteur de la License :

- Classe I : pharmacien qualifié
- Classe II : pharmacien assistant
- Classe III : peut-être régie par tout professionnel de santé, habituellement un infirmier auxiliaire ou un pharmacien technicien.

En 2001, le pourcentage de pharmacies privées détenues par d'autres professions que des pharmaciens qualifiés, assistants ou techniciens était de 84 % du nombre total de pharmacies.

La plupart des pharmacies au Laos sont situées près d'un marché, une station de bus ou d'un hôpital. Les propriétaires et leur famille habitent habituellement dans le même bâtiment, ou au sein même de la pharmacie pour que toute la famille puisse aider à la dispensation des médicaments. Recruter des employés n'est pas une pratique commune.

En théorie chaque classe de pharmacie est autorisée à dispenser un certain nombre d'entités chimiques, la pharmacie de classe I étant autorisée à dispenser plus d'entités (environ 300) que la classe II (un peu plus de 200) et que la classe III (environ 60).

Les pharmacies sont tenues d'acheter les médicaments auprès d'industries pharmaceutiques autorisées par le gouvernement mais la réalité est différente, l'état souffrant de moyens pour assurer un contrôle efficace.

En 2001 il y avait sur le marché environ 3000 unités médicamenteuses sur le marché dont seules 1600 étaient enregistrées et autorisées par le gouvernement (51).

i) Liste des médicaments essentiels

Dès la Conférence d'Alma-Ata de 1978 concernant les soins de santé primaire, le Laos a accepté le concept des médicaments essentiels comme une part de la stratégie de santé nationale. La première liste nationale des médicaments essentiels a été établie en 1978 et modifiée en 1983. Elle est encore régulièrement révisée.

En 2012, 350 molécules sont inscrites sur cette liste qui est distribuée à tous les niveaux du système de santé publique et également dans les pharmacies privées.

B. Le médicament en RDP Lao : connaissances actuelles

Les données de Pharmacoépidémiologie et de Pharmacovigilance au Laos sont rares. Voici cependant un exposé des connaissances actuelles concernant l'utilisation des médicaments, ainsi qu'un résumé des connaissances sur les médicaments de contrefaçon.

1. Utilisation des médicaments

a) Médicaments modernes

o Secteur public

En 2004, sous la direction du ministère de la santé du Laos, une évaluation de l'utilisation des médicaments a été entreprise au sein de 30 structures de soins publiques dans 5 provinces (52). Quinze hôpitaux et quinze centres de santé ont participé et un total de 370 patients ont été interrogés et 1267 dossiers de patients évalués. Dans cette enquête, il a été constaté une mise à disposition inadéquate d'information aux patients concernant les médicaments prescrits. En effet, le quart des patients ne savaient pas comment les utiliser et un tiers des médicaments reçus n'étaient pas correctement étiquetés. Enfin, près de la moitié des enfants de moins de 5 ans traités pour des diarrhées avaient reçu des antibiotiques, alors que seuls des sachets de réhydratation auraient suffi dans la plupart des cas.

Une autre étude menée en 2007 (53) auprès de volontaires de santé villageois de 6 provinces a mis en exergue leur manque de connaissances concernant les traitements anti-paludiques, aboutissant le plus souvent à une prescription inappropriée de médicaments tels que la chloroquine, au détriment des traitements ACTs (Artemisinin-based Combination Treatment) préconisés.

- Secteur privé

La pratique de l'automédication, à l'instar de nombreux pays en développement, semble être une pratique courante au Laos.

En 2000, dans la province la plus peuplée du Laos, Savannakhet, la faible qualité du service dans des pharmacies privées de type III (54) a été mise en évidence. Une forte tendance à l'achat de médicaments 'over-the-counter' avait été enregistrée. Près de 60 % des délivrances étaient effectuées sans aucune information sur l'utilisation des médicaments délivrés. De plus, la moitié des médicaments n'étaient pas vendus dans leur emballage d'origine et la moitié n'avait pas d'étiquette permettant de les identifier. Enfin, plus d'un quart des sachets contenaient plusieurs médicaments différents ('Yaa Chud' = mélanges de médicaments).

Outre l'étude évoquée précédemment on peut citer une étude de 2006 évaluant les recours aux soins en cas d'infections de l'appareil génital (55) dans laquelle une surconsommation d'antibiotiques en automédication avait été enregistrée.

- b) Médicaments traditionnels

Une étude conduite dans la province de Champasack, au Sud du pays, avait montré une prévalence élevée d'utilisation de la médecine traditionnelle (principalement des plantes médicinales) avec 77 % d'utilisation au cours des 6 mois précédents l'enquête (56). Parmi les consommateurs, plus de la moitié obtiennent des conseils de leur famille (28 %) ou de leurs voisins (27 %), alors qu'un conseil auprès d'un médecin traditionnel était recherché dans 28% des cas seulement.

Les plaintes les plus fréquemment à l'origine de l'utilisation de plantes médicinales en 2006 étaient les troubles gastro-intestinaux, la douleur et la fièvre (57). Parmi les 55 espèces utilisées par les 'guérisseurs' dans cette étude dans la province centrale de Bolikhamsai, 19 étaient cosmopolites, les autres étant retrouvées uniquement au Laos ou dans la péninsule

Indochinoise. Des données de toxicité étaient disponibles pour seulement 12 des 55 espèces utilisées.

2. Médicaments de mauvaise qualité et contrefaçons

L'existence des médicaments de mauvaise qualité sur le marché laotien a été évaluée dans le domaine des médicaments anti-infectieux, plus particulièrement des antipaludiques.

Dans une étude publiée en 2008 par Sengaloundeth et al. (58), 90% des comprimés d'artésunate achetés dans 25 pharmacies étaient des médicaments de contrefaçon.

En 2008 (59) un adulte atteint de paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* s'est vu administré des injections intramusculaires d'arthéméther ne contenant que 77 % de la dose fabricant indiquée sur le produit. L'analyse du conditionnement et l'analyse chimique avaient montré que le médicament était authentique mais était soit de qualité de fabrication inférieure, soit avait connu une détérioration après la fabrication.

Les autorités compétentes souffrent de difficultés de régulation du circuit du médicament du fait du manque de structures et de moyens. Ces difficultés sont accentuées par le manque de connaissance adéquates quant à la qualité des médicaments par les vendeurs de médicaments et la population, comme le montre une enquête de 2004 dans des pharmacies privées de la province de Savannakhet (60). La moitié des vendeurs de médicaments interrogés déclaraient avoir recours à des fournisseurs non autorisés par le gouvernement. Par ailleurs, plus de 60 % des consommateurs interrogés pensaient que tous les médicaments sont de bonne qualité. Enfin, au cours de discussions de groupe, de nombreux consommateurs disaient ne 'rien connaître' des médicaments et élaboraient leur propre définition de la qualité des médicaments, déclarant que les médicaments sont de bonne qualité si 'après les avoir pris les symptômes disparaissent'.

III. Contexte et objectifs du travail

La volonté d'améliorer l'utilisation des produits médicinaux par les populations et de s'assurer de la qualité des médicaments distribués s'est affichée ces dernières années dans la région du Sud-Est Asiatique. La forte implication et le soutien financier de la fondation Pierre Fabre a fait naître une collaboration entre les Universités des Sciences de la Santé du Laos, du Cambodge et du Vietnam ainsi que l'Agence Universitaire de la francophonie et trois Universités françaises (Toulouse 3, Aix-Marseille et Paris-Descartes). A travers cette collaboration, une formation type master trans-régionale en Asie du Sud-Est, intitulée « Mékong-Pharma » a vu le jour avec une première promotion d'étudiants en 2012.

Ce travail s'inscrit dans ce projet d'aide à la formation des spécialistes des médicaments. Il s'inscrit également dans la volonté affichée par les autorités compétentes laotiennes d'améliorer l'utilisation du médicament.

L'objectif général du travail de thèse est double.

Tout d'abord, il s'agit d'évaluer la perception de la population quant aux risques induits par l'utilisation des produits médicinaux.

La deuxième partie du travail a pour objectif de fournir une aide à la mise en place d'études d'utilisation du médicament ainsi qu'une aide à l'amélioration de la prise en charge des patients en pratique clinique, le tout dans le contexte de l'amélioration de la Santé Publique.

Axe 1. Perception du risque médicamenteux : étude transversale vers l'amélioration de la Santé Publique au Laos

I. Introduction

La perception des risques liés à l'utilisation des médicaments par la population est un facteur important pour améliorer l'utilisation appropriée des médicaments.

L'objectif de cette étude basée sur des entretiens en face-à-face est d'évaluer les facteurs associés à la perception des risques liés à l'utilisation des médicaments (incluant les médicaments modernes et les médicaments traditionnels) par la population dans la province de la Capitale de Vientiane, afin d'identifier des stratégies dans une perspective d'amélioration de la Santé Publique.

II. Population et méthodes

A. Population d'étude

La province de la Capitale de Vientiane est la deuxième plus grande province du Laos avec une population estimée à 783 032 habitants en 2011 (48). La province est composée de neuf districts et 483 villages. Cette étude transversale a été menée entre les mois d'août et novembre 2012, dans deux districts (Xaysettha, Sikhottabong) choisis aléatoirement parmi les quatre districts urbains, dans un district péri-urbain (Naxaithong) et un district rural (Sangthong), choisis aléatoirement parmi les trois districts péri-urbains et les deux districts ruraux, respectivement (figure 4).

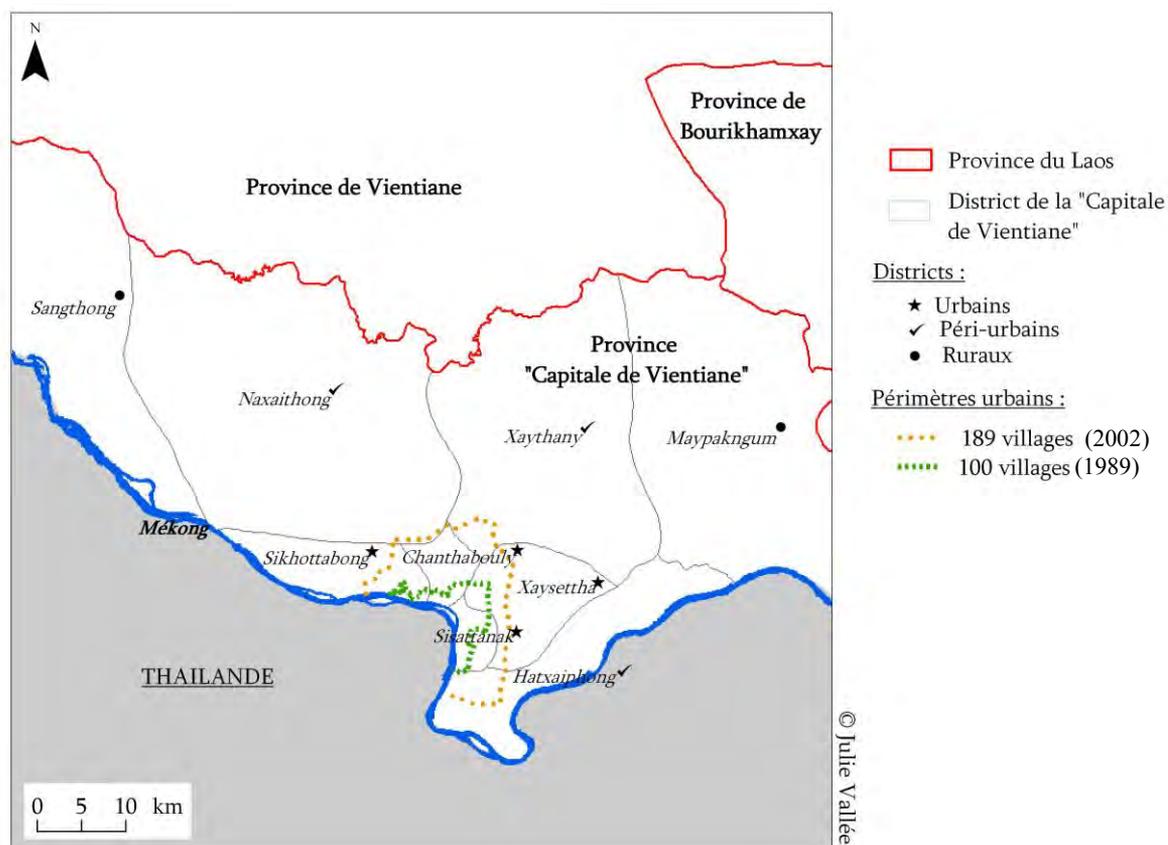


Figure 4. Districts sélectionnés au sein de la province de la Capitale Vientiane

Source: Julie Vallée - Thèse de doctorat en géographie : urbanisation et santé à Vientiane (Laos) : les disparités spatiales de santé dans la ville

Dans chaque district, trois villages ont été choisis aléatoirement parmi les villages ayant au moins un établissement de santé accessible au moment de l'enquête, ce qui représente 8,2% de tous les villages concernés (n = 146) dans ces districts.

Dans chaque village, nous avons interrogé 10 citoyens âgés d'au moins 16 ans. Afin de prendre en compte le risque de refus de participation estimé à 20 %, nous avons inclus 12 citoyens par village. Dans les villages où une liste des foyers était disponible auprès du chef de village (n = 4), nous avons choisi au hasard 12 foyers (échantillonnage systématique). En l'absence de liste des foyers (n = 8), chaque village étant découpé en hameaux, 12 hameaux ont été choisis aléatoirement et un foyer dans chaque hameau a été sélectionné arbitrairement par l'équipe de recherche au moment de l'enquête. Dans chaque foyer, le chef de famille a été interviewé s'il était présent au moment de l'enquête. Le cas échéant, son époux (se) ou une

autre personne présente au moment de la visite de l'équipe était interrogée s'il (elle) était âgé (e) de plus de 16 ans.

B. Questionnaire

Le questionnaire comportait des informations concernant les caractéristiques sociodémographiques, l'usage des médicaments (médicaments modernes et traditionnels) et les risques liés à leur utilisation (annexe 1 et 2).

Les informations relatives à l'usage de médicaments étaient des questions fermées telles que « Avez-vous déjà consommé un médicament moderne/traditionnel au cours de votre vie ? » et des questions à choix multiples : « Vous arrive-t-il de prendre des médicaments modernes sans prescription médicale ou pharmaceutique : toujours / souvent / parfois / rarement / jamais ? » Plusieurs questions ouvertes relatives aux médicaments consommés au cours de l'année précédente ont également été posées.

Les connaissances générales et le degré de perception des risques liés à l'utilisation des médicaments par les répondants ont été étudiés par des questions relatives aux médicaments modernes d'une part et aux médicaments traditionnels d'autre part : « Pensez-vous que les médicaments modernes/traditionnels peuvent être nocifs à des doses normales et dans des conditions normales d'utilisation ? », « Pensez-vous que les médicaments modernes/traditionnels peuvent être nocifs en cas de surdosage ? » et « Avez-vous déjà entendu parler des effets indésirables médicamenteux ? »

La sensibilisation des sujets relative aux médicaments de mauvaise qualité/médicaments de contrefaçon a été évaluée par trois questions : « Avez-vous déjà entendu parler des médicaments de mauvaise qualité/médicaments de contrefaçon ? », « Où en avez-vous entendu parler ? » et « Selon vous, qu'est-ce qu'un médicament de mauvaise qualité/médicament de contrefaçon ? »

Une autre section du questionnaire était consacrée aux antécédents d'EIM dans l'entourage du répondant.

Dans la dernière section, après une courte explication de ce que sont un EIM et un système de pharmacovigilance, les répondants ont été invités à dire s'ils étaient favorables à participer à des déclarations d'EIM dans le cadre d'un système de pharmacovigilance.

La plupart des questions étaient à choix multiples et seulement quelques-unes étaient ouvertes. Ces dernières ont été lues sans mentionner de réponses prédéterminées et les informations recueillies ont été codées au sein de différentes thématiques identifiées.

Le questionnaire rédigé à l'origine en anglais a été traduit en laotien, puis de nouveau traduit en anglais pour s'assurer que la traduction était exacte. Il a ensuite été testé sur 5 citoyens de Vientiane et quelques modifications sur la tournure des questions ont été effectuées pour permettre une meilleure compréhension.

C. Recueil des données

Des entretiens en face-à-face ont été menés en utilisant le langage local (le laotien) par trois médecins formés après obtention d'un consentement écrit des personnes interrogées.

D. Analyse des données

Les districts péri-urbain (Naxaithong) et rural (Sangthong) ont été regroupés au sein d'une même catégorie pour effectuer une comparaison des districts très urbanisés à ceux plus éloignés de l'agglomération.

La comparaison des caractéristiques qualitatives (sexe, profession, niveau d'éducation...) entre les répondants des districts urbains et péri-urbain/rural a été faite grâce aux tests du χ^2 d'indépendance ou au test exact de Fisher. L'âge a été comparé par un test t de Student.

Afin d'étudier les facteurs associés au niveau de perception des répondants quant aux risques liés à l'utilisation de médicaments modernes, une analyse de régression logistique a été effectuée.

La variable à expliquer a été construite selon la méthode suivante : une réponse négative à la question « Avez-vous déjà entendu parler des effets indésirables médicamenteux? » et une réponse négative ou un « ne sait pas » à la question « Pensez-vous que les médicaments modernes peuvent être nocifs pour des doses normales et dans des conditions normales d'utilisation ? » ont été choisis comme critère de « mauvaise perception des risques ». Les autres répondants étaient considérés comme ayant un « bonne perception des risques ». Nous avons donc comparé une « mauvaise perception » vs une « bonne perception » des risques liés à l'utilisation des médicaments.

Les caractéristiques socio-économiques suivantes ont été testées dans un modèle de régression logistique univarié : le sexe, l'âge (3 catégories : ≤ 40 ;]40-50] et > 50 ans) , le niveau d'éducation (école primaire ou pas d'éducation vs école secondaire ou plus), le district (4 catégories correspondant aux 4 districts inclus dans l'étude), le revenu mensuel du foyer [moins de 1.000.000 Kip (correspondant à 130 USD) vs plus], le statut professionnel (travailleur vs non- travailleur), capacité à lire (Oui/Non) et l'accès à Internet (Oui/Non). Les variables associées à une valeur du degré de signification $\leq 0,20$ dans l'analyse univariée ont été incluses dans le modèle multivarié initial. Les interactions entre les variables du le modèle initial ont été testées et incluses dans le modèle le cas échéant. Une analyse de régression logistique multivariée par procédure pas-à-pas descendante a ensuite été réalisée pour déterminer les facteurs associés à une « mauvaise perception » des risques médicamenteux. Les résultats des rapports de côtes (RC) bruts et ajustés avec leurs intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) sont présentés. Le degré de signification était fixé à 0,05.

La qualité de l'ajustement du modèle final a été évaluée en utilisant le test de Hosmer et Lemeshow.

L'analyse des données a été réalisée sur le logiciel SAS 9.3 (SAS Inst., Cary, Caroline du Nord, Etats-Unis).

E. Aspects réglementaires

Le consentement de tous les participants a été obtenu de façon écrite.

L'autorisation éthique pour la réalisation de ce travail a été accordée par le comité national d'éthique (National Ethics Committee for Health Research) du ministère de la santé du Laos.

III. Résultats

A. Description de la population

Au total, 144 citoyens ont été inclus et aucun refus n'a été enregistré. Un nombre égal de répondants dans chaque district sélectionné (n = 36) a été inclus.

Un tiers (n = 47) sont les chefs de famille, avec une majorité d'hommes (n = 32 contre n = 15 femmes) et la moitié des répondants (n = 74) sont leurs conjoints. Seize (11,1%) sont les filles et 2 (1,4%) les fils des chefs de famille. Les autres répondants (n = 5) sont des membres de la famille.

Les caractéristiques de la population étudiée dans les zones urbaines et péri-urbaines sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques socio-démographiques des répondants (n = 144) des districts urbains (Xaysetha et Sikhottabong) et péri-urbain/rural (Naxaithong/Sangthong)

Caractéristiques	Districts urbains n = 72	Districts péri-urbain/rural n = 72	Total	p
Age (ans)				0,44
Moyenne ± écart-type	45,9 ± 11,4	44,3 ± 13,5	45,1 ± 12,5	
Sexe n (%)				0,18
Homme	22 (30,6)	14 (19,4)	36 (25,0)	
Femme	50 (69,4)	58 (80,6)	108 (75,0)	
Statut professionnel				< 0,001
Vendeur/marchand indépendant	32 (44,4)	15 (20,8)	47 (32,6)	
Homme/femme au foyer	20 (27,8)	17 (23,6)	37 (25,7)	
Agriculteur indépendant	3 (4,2)	27 (37,5)	30 (20,8)	
Employé	13 (18,0)	9 (12,5)	22 (15,3)	
Etudiant	3 (4,2)	4 (5,6)	7 (4,9)	
Retraité	1 (1,4)	0	1 (0,7)	
Religion n (%)				0,50
Bouddhisme	72 (100,0)	70 (97,2)	142 (98,6)	
Animisme	0	2 (2,8)	2 (1,4)	
Ethnie n (%)				1
Lao loum	72 (100,0)	72 (100,0)	144 (100,0)	
Revenus mensuels du ménage (Kip laotien) n (%)				0,29
≤ 1 000 000 KIP	17 (23,6)	11 (15,3)	28 (19,5)	
> 1 000 000 KIP	54 (75,0)	59 (81,9)	113 (78,5)	
Capacité à lire n (%)				1
Non	5 (6,9)	5 (6,9)	10 (6,9)	
Oui	67 (93,1)	67 (93,1)	134 (93,1)	
Niveau d'éducation n (%)				0,13
Aucune éducation ou école primaire	29 (40,3)	39 (54,2)	68 (47,2)	
Ecole secondaire ou plus	43 (59,7)	33 (45,8)	76 (52,8)	
Accès à internet				0,24
Oui	9 (12,5)	4 (5,6)	13 (9,0)	
Non	63 (87,5)	68 (94,4)	131 (91,0)	

Les trois quarts des répondants sont des femmes (n = 108) et l'âge moyen est de 45,1 ± 12,5 ans, avec une médiane de 47 ans. Nous avons interviewé plus d'agriculteurs dans les districts péri-urbain/rural par rapport aux districts urbains (37,5 % vs 4,2 %, p < 0,001).

B. Facteurs associés à la perception du risque médicamenteux

Plus de la moitié des répondants (n = 89, 61,8 %) ont une « mauvaise perception » et 55 (38,2 %) une « bonne perception » des risques induits par l'utilisation des médicaments.

Les variables incluses dans le modèle initial (tableau 2) sont les suivantes : sexe, niveau d'éducation, district, revenu mensuel du ménage et accès à internet. Nous avons choisi de ne pas inclure l'âge dans le modèle en raison de la présence de plusieurs colinéarités avec le niveau d'éducation, le sexe et l'accès à internet.

Dans le modèle final, le type de district est la seule variable significativement associée au niveau de perception des risques médicamenteux.

Tableau 2 : Facteurs associés au niveau de perception (mauvaise vs bonne) des risques médicamenteux. Résultats de l'analyse univariée (Odds-Ratio bruts) et multivariée (Odds-ratio ajustés)

Variables	RC brut (IC 95%)	p	RC ajusté (IC 95%)	p
Sexe n (%)		0,20		
Homme	1			
Femme	1,6 (0,8-3,5)			
Age (ans) n (%)		0,10		
≤ 40	1			
]40-50]	0,91 (0,4-2,0)			
> 50	2,25 (0,9-5,5)			
Statut professionnel		0,66		
Actifs	1			
Non actifs	1,2 (0,6-2,6)			
Religion				
Bouddhisme	1	0,99		
Animisme	N/A			
Revenus mensuels du ménage (Kip laotien)		0,11		
> 1 000 000	1			
≤ 1 000 000	2,1 (0,8-5,4)			
Niveau d'éducation n (%)		0,02		
Aucune éducation ou niveau primaire	1			
Niveau secondaire ou plus	2,3 (1,2-4,7)			
Capacité à lire n (%)		0,58		
Oui	1			
Non	1,5 (0,4-6,0)			
Accès à internet		0,08		
Oui	1			
Non	2,9 (0,9-9,2)			
District		< 0,01		< 0,01
Xaysettha	1		1	
Sikhotabong	2,2 (0,9-5,6)		2,2 (0,9-5,6)	
Naxaithong	3,1 (1,2-8,2)		3,1 (1,2-8,2)	
Sangthong	7,9 (2,6-23,7)		7,9 (2,6-23,7)	

RC, rapport de cotes ; IC, intervalle de confiance ; N/A, non applicable

Les résultats des RC pour la variable district sont présentés en prenant comme référence le district urbain de Xaysettha. Les personnes vivant dans le district péri-urbain de

Naxaithong et dans le district rural de Sangthong ont un risque plus élevé de mauvaise perception des risques par rapport à ceux vivant dans le district de Xaysettha avec des RC de 3,1 (IC 95% : 1,2-8,2) et 7,9 (IC 95% : 2,6-23,7), respectivement.

Les différents établissements de santé existant dans les districts sélectionnés au moment de l'étude sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3. Nombre de structures de santé disponibles dans les districts sélectionnés, province de Vientiane Capital, Laos

District	Pharmacies privées*				Dispensaires*	Cliniques privées*	Villages avec accès à au moins une structure de santé
	Type I	Type II	Type III	Total			
Urbain							
Xaysettha	40,0	48,2	10,3	98,4	4,1	84,1	49/52
Sikhottabong	13,0	40,0	9,0	62,1	3,0	44,0	48/61
Moyenne	26,3	44,1	9,6	80,0	3,5	63,8	87/100
Péri-urbain							
Naxaithong	1,7	25,7	46,3	73,7	6,9	30,8	36/56
Rural							
Sangthong	4,1	4,1	37,2	45,4	20,6	24,8	13/37

*pour 100 000 habitants

Les districts urbains disposent d'un nombre plus important de pharmacies privées (80,0 pour 100 000 habitants), majoritairement de classe I et II, que le district péri-urbain et le district rural (respectivement 73,7 et 45,4 pour 100 000 habitants) dans lesquels les pharmacies sont souvent de classe III. Les cliniques privées sont également plus représentées dans les districts urbains (63,8 pour 100 000 habitants) que dans le district péri-urbain et le district rural (30,8 et 24,8 pour 100 000 habitants, respectivement). A l'inverse le district péri-urbain et le district rural disposent d'un plus grand nombre de dispensaires (6,9 et 20,6 pour 100 000 habitants) que les districts urbains (3,5 pour 100 000 habitants).

C. Usage de médicaments

Tous les répondants ont affirmé avoir déjà pris un médicament moderne et 60,4 % (n = 87) un médicament traditionnel au cours de leur vie.

Douze (8,3 %) répondants ont déclaré « souvent » acheter des médicaments sans avis médical ou pharmaceutique. Les principales raisons des répondants pour « souvent » pratiquer l'automédication étaient la faible sévérité de la maladie pour deux d'entre eux (*parce que la maladie n'est pas grave et parce que les symptômes sont négligeables*), l'innocuité de certains médicaments [*paracétamol et amoxicilline* ou *Tiffy* (une association de paracétamol et chlorphéniramine)] pour trois d'entre eux et le manque de proximité ou le service insuffisante des autres structures de santé pour les deux autres (*l'hôpital est trop loin et le service est plus rapide que dans l'hôpital*). Il convient de noter que l'un des répondants a déclaré que *dans le centre de santé les médicaments sont inefficaces et peu nombreux*.

Les autres répondants ont déclaré avoir recours à l'automédication « parfois » (n = 20 ; 13,8 %), « rarement » (n = 68 ; 47,2 %) ou « jamais » (n = 44 ; 30,6 %).

Une proportion significativement plus élevée de personnes ont affirmé avoir « souvent » ou « parfois » recours à l'automédication dans les districts urbains par rapport aux districts péri-urbain/rural (30,6 % vs 13,9 % respectivement ; p = 0,016).

Plus de 70 % des sujets avaient consommé au moins un médicament (moderne ou traditionnel) au cours des 12 derniers mois (n = 102). Parmi eux, 65 % (n = 66) ont obtenu leur dernier médicament(s) dans une structure publique [hôpital (n = 60 ; 90,9 %), centre de santé (n = 5 ; 7,6 %) ou par le biais d'un volontaire de santé du village (n = 1 ; 1,5 %)] alors que 25% se les sont procurés dans des structures privées [cliniques privées (n = 15 ; 57,7 %) et pharmacies privées (n = 11 ; 42,3 %)]. Les autres répondants ont obtenu les médicaments par le biais d'un guérisseur traditionnel (n = 6 ; 5,9 %) ou d'un proche (n = 3 ; 2,9 %).

Les 148 médicaments consommés correspondent à une moyenne de 1,5 médicaments par répondant. Ces médicaments sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : Derniers médicaments consommés pendant l'année précédente (n = 102 répondants)

Médicaments	n (%) n = 148
Non identifiés	57 (38.5)
Vitamines/minéraux	19 (12.8)
Antalgiques/anti-inflammatoires	19 (12.8)
Médicaments traditionnels	15 (10.1)
Médicaments des troubles gastro-intestinaux	10 (6.8)
Anti-infectieux	10 (6.8)
Médicaments cardiovasculaires	7 (4.7)
Antidiabétiques	6 (4.1)
Autres	5 (3.4)

Les vitamines et les analgésiques étaient les médicaments les plus fréquemment utilisés. Les analgésiques cités sont le paracétamol seul ou en association (n = 14) et des médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (n = 3).

Les principales indications des médicaments dont les répondants ne connaissaient pas les noms (n = 57) étaient les suivantes : douleur (n = 17), fièvre (n = 6), diabète (n = 4), allergie (n = 3), toux (n = 3), contraception (n = 2), hypertension (n = 2) et hypercholestérolémie (n = 2).

En ce qui concerne les médicaments traditionnels, aucun nom n'a pu être cité, les 15 répondants ont seulement fait une description de la partie de la plante utilisée [par exemple les *feuilles d'un arbre* (n = 3) ou la *racine d'un arbre* (n = 6)]. Leurs indications étaient principalement la douleur (n = 5), les troubles gastro-intestinaux (n = 2) et le diabète (n = 2).

D. Connaissances générales sur les risques médicamenteux

Le terme « effet indésirable médicamenteux » est connu par 36,8 % (n = 53) de tous les répondants. Dans la question ouverte concernant la définition d'un EIM, la majorité des

répondants donnent spontanément des exemples d'EIM (n = 42), principalement des allergies et des symptômes gastro-intestinaux. Trois (5,7 %) parlent de dommages induits par des erreurs ou une mauvaise utilisation (par exemple : *le surdosage de certains médicaments peut provoquer une maladie du foie*) et un mentionne la *mauvaise qualité* des médicaments et leur risque d'*inefficacité*.

1. Médicaments modernes

Plus de 90 % (n = 130) des répondants croient que les médicaments modernes ne peuvent pas être nocifs pour une utilisation appropriée. Leur surdosage est perçu comme non nocif par 7,6 % (n = 11). Respectivement 5 % (n = 7) et 18,1 % (n = 26) ont affirmé ne pas avoir d'idée sur la nocivité des médicaments modernes à des doses normales et en cas de surdosage.

2. Médicaments traditionnels

Près de 60 % (n = 83) de tous les répondants pensent que les médicaments traditionnels ne peuvent pas être nocifs pour une utilisation appropriée et ce même en cas de surdosage pour près de la moitié (n = 39) d'entre eux.

Enfin, plus d'un quart (n = 38) de tous les répondants déclarent ne pas avoir d'idée sur la nocivité potentielle des médicaments traditionnels.

3. Médicaments de mauvaise qualité / médicaments de contrefaçon

Moins de la moitié (n = 68 ; 47,2 %) des répondants ont déjà entendu parler des médicaments de contrefaçons ou des médicaments de mauvaise qualité, principalement à travers les médias (n = 41 ; 60,3%) ou par leurs proches (n = 16 ; 23,5 %). Ils sont moins nombreux à être sensibilisé à leur existence dans les districts péri-urbain/rural par rapport aux districts urbains (38,9 % vs 55,6 %, respectivement, p = 0,0182). A la question ouverte « Selon vous qu'est-ce qu'un médicament de mauvaise qualité ou médicament de

contrefaçon? », 6 (8,8 %) expriment spontanément leurs inquiétudes quant à la sécurité (par exemple *ce sont des médicaments qui sont toxiques ou qui peuvent entraîner une allergie*), 10 (14,7 %) s'inquiètent de leur inefficacité et 4 (5,9 %) citent à la fois les préoccupations de sécurité et de manque d'efficacité.

E. Antécédents d'effet indésirable médicamenteux

Plus de 36% (n = 52) des répondants ont déjà observé un évènement indésirable médicamenteux dans leur entourage. Tous décrivent la réaction observée, mais seulement la moitié (n = 28) sont capables de donner le nom ou la classe pharmacologique du médicament en cause, un antibiotique étant impliqué dans 18 cas (64,3 %).

Au moins un symptôme d'allergie tel qu'une « éruption cutanée », une « dyspnée » ou un « œdème » sont décrits par 35 sujets (67,3 %). Parmi ceux-ci cinq sont des réactions graves (œdème de Quincke par exemple). Quarante pour cent de ces cas d'allergie impliquent des antibiotiques (n = 14), un cas les « feuilles d'un arbre » et 15 (42,9 %) répondants ne connaissent pas le nom du médicament(s) concerné(s).

Les autres réactions décrites sont des symptômes gastro-intestinaux (9 cas ; 17,3 %) et des symptômes généraux tels que la « fatigue » ou des « vertiges » (15 cas ; 28,9 %), des médicaments de diverses classes étant impliqués.

F. Participation à un système de Pharmacovigilance

Dans l'optique de la mise en place de la déclaration spontanée au Laos, 97,2% des répondants seraient d'accord pour notifier un effet indésirable observé à l'autorité compétente concernée.

IV. Discussion

A. Principaux résultats

Cette étude visait à explorer le niveau de sensibilisation de la population aux dangers liés à l'utilisation des médicaments dans la province de la capitale Vientiane. Les résultats suggèrent que ce niveau de sensibilisation est faible, et ce particulièrement dans les districts les plus éloignés de l'agglomération.

La plupart des répondants pensent que les risques des médicaments modernes existent seulement en cas de surdosage. De plus, les dangers potentiels des médicaments traditionnels sont insuffisamment connus et la moitié de la population n'est pas au courant de l'existence des médicaments de mauvaise qualité/médicaments de contrefaçons sur le marché.

B. Facteurs associés à la connaissance des risques médicamenteux

Dans notre analyse, la situation géographique au sein de la province est associée au niveau de perception du risque médicamenteux. Les personnes vivant dans les districts les plus éloignés de l'agglomération ont un risque plus élevé de ne pas être sensibilisés, comparées à celles vivant dans les districts proches, et ce indépendamment des caractéristiques intrinsèques des individus.

Nous avons sélectionné des répondants ayant un accès à au moins une structure de santé, quelle que soit cette structure (pharmacie, dispensaire...) au sein même du village. Une moindre perception des risques médicamenteux dans les districts les plus éloignés de l'agglomération peut être liée au fait que les structures de santé accessibles sont différentes. Les habitants des districts proches de l'agglomération ont une meilleure chance de recevoir des informations sur les médicaments par des prestataires de soins de niveau plus élevé. En effet, dans le district de Sangthong par exemple, district rural, le plus éloigné de l'agglomération dans notre travail, une consultation dans les hôpitaux centraux ou provinciaux de l'agglomération peut nécessiter jusqu'à 4h de route.

De plus, en rapportant au nombre d'habitants dans chaque district, on constate que les pharmacies privées sont pour la plupart des pharmacies de classe III dans les districts éloignés de Sangthong et de Naxaithong, alors que les pharmacies de classe I et II prédominent dans les deux districts urbains. Comme nous l'avons décrit en introduction de ce mémoire, au Laos ce qui différencie les trois catégories est la qualification du titulaire avec un gradient du niveau de qualification en faveur des pharmacies de classe I.

Enfin, dans le district péri-urbain et le district rural il y a jusqu'à 4 fois moins de cliniques privées que dans les districts urbains, et au contraire plus de dispensaires (jusqu'à 7 fois plus). Les professionnels de santé exerçant dans les dispensaires ont dans la plupart des cas un niveau de formation plus faible que les médecins travaillant dans des cliniques privées qui ont suivi un cursus universitaire long.

Pour résumer, la perception des risques des médicaments pourrait être influencée par le niveau de formation des différentes catégories de professionnels de santé au sein des différentes structures de soin accessibles par la population.

Des connaissances et perceptions plus faibles de la population en matière de santé dans les zones les plus reculées du Laos avaient par ailleurs déjà été observées dans plusieurs enquêtes (61) et en particulier dans une enquête sur la qualité des médicaments exposée dans la première partie de ce mémoire (60), les clients et vendeurs de médicaments des pharmacies privées urbaines avaient une meilleure connaissance de la qualité des médicaments en comparaison de ceux des régions rurales.

C. Connaissances générales sur les risques de médicaments

1. Les médicaments modernes

Toute substance chimique biologiquement active a un potentiel à induire des EIM. L'Organisation Mondiale de la Santé définit spécifiquement qu'un EIM est une réaction se « produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme ». Dans notre enquête, seulement un tiers des personnes interrogées déclarent avoir déjà entendu parler des EIM et la plupart d'entre elles pensent que l'utilisation appropriée des médicaments modernes est sans danger en cas d'utilisation appropriée.

Par conséquent, la sensibilisation du public sur le danger potentiel inhérent aux médicaments modernes semble inadéquate.

À notre connaissance, ces données n'ont pas été observées ailleurs.

Par ailleurs, bien que difficilement comparable, il semblerait que nous ayons observé une proportion de la pratique de l'auto-médication inférieure à celle observée dans une enquête nationale, puisqu'un cinquième seulement des répondants déclarent «souvent» ou «parfois» y faire appel. Dans l'enquête nationale de 2007-2008 menée par le Bureau National des Statistiques du Laos, 63,2% des personnes malades au cours des 4 semaines avant l'enquête avaient pratiqué l'automédication (62). La différence observée pourrait être en partie liée au fait que dans l'enquête nationale citée ci-dessus, «tout achat de médicaments dans une pharmacie» était considéré comme de l'auto-médication alors que dans notre enquête un médicament consommé sous avis pharmaceutique n'était pas compté comme relevant de l'auto-médication.

Malgré ce constat, l'automédication est une préoccupation importante dans notre enquête puisque 40 % des répondants qui ont déclaré «souvent» ou «parfois» avoir recours à

l'automédication ne sont pas sensibilisés aux risques liés aux médicaments (données non présentées).

Alors que l'adhérence aux traitements pharmacologiques est l'un des principaux facteurs de contrôle des pathologies non transmissibles qui sont en croissance dans les pays en développement (63), la moitié des consommateurs traités pour le diabète, l'hypertension ou l'hypercholestérolémie ne pouvait pas se rappeler des noms des médicaments consommés pour traiter ces pathologies. Plusieurs explications peuvent être suggérées. D'une part on peut imaginer que les patients ne connaissent pas les noms des médicaments parce qu'ils ne sont pas suffisamment impliqués dans leur propre prise en charge, ou bien à cause d'un problème de communication avec les professionnels de santé, ou encore parce qu'ils sont dans l'impossibilité de lire les noms des médicaments, le plus souvent écrits dans des langues étrangères. D'autre part, il se peut qu'il n'y ait pas du tout d'identification des médicaments sur leur emballage, les médicaments étant souvent déconditionnés de leur emballage d'origine ou bien vendus en vrac (voir la deuxième partie de ce travail). Les prescriptions écrites étant rares au Laos, le patient ne peut pas identifier le médicament consommé. Enfin on peut imaginer qu'une mauvaise adhérence des patients résulterait en un biais de mémorisation des noms de ces médicaments normalement pris en chronique.

Le sujet ainsi soulevé mériterait de notre point de vue de plus amples investigations.

En outre, un autre problème se pose lorsque plus de 40 % des répondants de notre enquête ayant observé une réaction allergique médicamenteuse sont dans l'impossibilité de nommer les médicaments impliqués. Cette situation est particulièrement préoccupante en Asie notamment où le risque de réactions allergiques graves à certains médicaments est plus élevé dans certains groupes ethniques spécifiques (voir p.15).

2. Les médicaments traditionnels

Dans une revue narrative de 2004, Ernst traite de la question de la sécurité des médicaments traditionnels (64). Il décrit les conséquences néfastes observées par le passé avec les médicaments à base de plantes médicinales et donne des exemples de produits contaminés (par exemple par des métaux lourds), adultérés (par d'autres médicaments), d'effets indésirables graves (par exemple hépatotoxicité avec le kava originaire des îles du Pacifique Sud) et d'interactions cliniquement significatives avec les médicaments modernes.

En raison de sa complexité d'évaluation, l'ampleur du problème de la sécurité des médicaments traditionnels reste indéfinie. Au Laos et en Asie en général, il pourrait être d'une importance particulière, en atteste l'utilisation très courante de ces médicaments (65,66). Dans notre enquête, plus de 60% des répondants avaient déjà utilisé des médicaments traditionnels au cours de leur vie.

La majorité de notre population considère que les médicaments traditionnels ne sont pas dangereux (même en cas de surdosage pour une personne sur trois) ou ne se prononce pas sur leurs risques. Au niveau international, il existe une croyance que les remèdes à base de plantes sont naturels, et donc sans danger. En Serbie par exemple, une étude récente a montré que 73% des consommateurs de plantes médicinales les considèrent comme inoffensifs (67). Au Royaume-Uni, les 18 participants à des discussions de groupes perçoivent également les médicaments traditionnels comme «relativement» ou «complètement» inoffensifs et associent plutôt le danger à un surdosage ou une utilisation prolongée de certains médicaments traditionnels (68).

Dans l'attente de plus de données de sécurité concernant la multitude des produits à base de plantes médicinales existant, la population devrait également être mieux informée et sensibilisée aux dangers déjà connus de la médecine traditionnelle.

3. Médicaments de mauvaise qualité

Comme nous l'avons exposé dans l'introduction de ce mémoire, il existe des preuves récentes de l'existence des médicaments de mauvaise qualité sur le marché du sud-est asiatique, en particulier dans le domaine des médicaments anti-infectieux (28).

Des efforts ont été faits par le gouvernement du Laos pour améliorer la qualité des médicaments depuis la mise en œuvre en 1993 d'une politique pharmaceutique nationale (50). Nous avons observé une meilleure prise de conscience de la population sur l'existence des médicaments de mauvaise qualité sur le marché par rapport à l'étude réalisée en 2004 par Syhakhang et al. (60) dans laquelle les trois quarts de la population interrogés n'étaient pas au courant de leur existence. Cette plus forte sensibilisation observée dans notre étude pourrait être la conséquence de l'origine géographique de notre population puisque, dans l'étude de Syhakhang et al. les participants étaient pour la plupart des habitants de zones rurales. En outre, Syhakhang et al. avaient également observé que les personnes dans les districts ruraux avaient une connaissance plus faible sur les médicaments de qualité inférieure que dans les zones urbaines. Cette différence existe toujours dans notre travail entre districts péri-urbain/rural et districts urbains.

Nos résultats montrent tout de même que la moitié de la population n'est toujours pas sensibilisée à l'existence des médicaments de mauvaise qualité/médicaments de contrefaçon sur le marché. De plus, les dangers potentiels (manque d'efficacité et risques d'effets indésirables) de ces médicaments ont été spontanément cités par moins de trente pour cent des répondants sensibilisés à leur existence, montrant un manque de prise de conscience de leurs risques sur la santé.

D. Limites de l'étude

Notre population se caractérise par une population plutôt âgée, et plus de femmes que d'hommes ont été interrogées, la méthode de recrutement utilisée en étant probablement la cause. En effet, l'âge médian des répondants (47 ans) contraste avec les données de population du Laos, puisqu'en 2005, 75% de la population adulte était âgée entre 15 et 49 ans (69). De plus le ratio hommes/femmes au Laos est de un alors que trois-quarts de nos répondants sont des femmes. Il est possible que cela ait entraîné une distorsion des résultats mais il est difficile de déterminer dans quelle mesure ils ont été affectés.

D'autre part, malgré le fait que la province de la capitale de Vientiane est l'une des plus grandes provinces du Laos, elle ne reflète pas la totalité de la population laotienne. Sachant que la majorité des citoyens laotiens vivaient en zone rurale en 2007/2008 (70), nous pouvons raisonnablement penser que la sensibilisation de la population générale du Laos, en particulier en ce qui concerne la question des risques des médicaments, est inférieure à celle observée puisque seuls un quart des répondants vivent dans des zones rurales de la province de la capitale de Vientiane.

En raison de ces limitations, les résultats doivent simplement être considérés comme des indicateurs approchés de la situation réelle.

E. Communication des risques : implications et perspectives

Informé et éduquer les consommateurs de médicaments est nécessaire pour l'amélioration de la Santé Publique en relation avec l'utilisation des médicaments. Une bonne sensibilisation du public est essentielle pour la réduction des risques, en particulier dans les pays où la plupart des médicaments sont disponibles et accessibles sans aucune prescription. La vigilance et la sensibilisation des consommateurs font partie du processus de rationalisation de l'utilisation des médicaments.

Toutefois, la communication des risques, le ‘faire-savoir’ est un processus complexe et de longue haleine qui doit être adapté à chaque culture et société. La stratégie doit être choisie avec soin afin de ne pas stigmatiser les patients quant à l’utilisation des médicaments, que ce soit les médicaments modernes ou traditionnels. L’idée générale est de rendre les consommateurs responsables par la connaissance des risques.

Comme mentionné par Dodoo et Hugman : « La transformation du patient du statut de ‘bénéficiaire passif’ à celui de ‘partenaire actif’ est un élément essentiel dans l’évolution vers une communication des risques plus efficace » (71).

Il semblerait que cela soit possible d’intégrer les citoyens dans la stratégie de Santé Publique au Laos puisque tous les citoyens interrogés dans notre enquête étaient d'accord pour être des acteurs actifs pour l'amélioration de la Santé Publique, à travers la participation au système de pharmacovigilance.

Impliquer les autorités gouvernementales en collaboration avec les médias et les prestataires de soins apparaît essentiel. Les professionnels de santé, en contact direct avec la population, sont un maillon essentiel dans la communication sur la santé car ils ont une profonde influence sur les perceptions des patients. Cependant, Dodoo et Hugman soulignent les problèmes à prendre en compte dans les pays en développement en particulier, problèmes qui pourraient être des obstacles à la communication des risques par les professionnels de santé : une formation inadéquate, des priorités commerciales ou encore des faibles rémunérations de ces derniers.

Bien que cela nécessite de plus amples investigations, le contact avec des professionnels de santé de moins bon niveau de formation semble être à l’origine d’une moins bonne sensibilisation aux risques médicamenteux de la population. Il semble donc nécessaire d’adapter une stratégie de communication nationale ciblant particulièrement les professionnels de santé en contact avec les populations les plus reculées.

F. Conclusion

Nous avons montré une perception des risques des produits médicinaux limitée au sein de la population de la capitale de Vientiane, au Laos. Sur la base de cette étude, il serait nécessaire d'accorder plus d'attention à l'éducation et l'information de la population quant aux risques médicamenteux, en particulier dans les zones les plus reculées. Nous pensons que cela pourrait apporter une contribution précieuse à l'amélioration de l'utilisation rationnelle des médicaments au Laos.

Les professionnels de santé, en contact direct avec la population, devraient être le maillon principal d'une bonne stratégie de communication des risques. Cependant de plus amples investigations devraient être mises en place pour identifier les meilleures interventions de cette communication.

Axe 2. Un outil d'aide à l'identification des médicaments : étude pilote

I. Introduction

Lors du travail précédemment décrit, nous avons observé que près de 40% des sujets interrogés n'étaient pas capables de citer les noms des médicaments qu'ils avaient consommé au cours des derniers mois et ce même lorsqu'il s'agissait de médicaments indiqués dans des pathologies chroniques telles que l'hypertension. Nous nous sommes interrogés sur la raison de cette ignorance : s'agissait-il d'un manque de connaissances et d'implication des patients quant à leur prise en charge médicale ? D'un biais de mémorisation ? Ou existe-t-il d'autres raisons ?

Les données de la littérature exposées dans l'introduction de ce mémoire (cf p.31 à 33) ont mis en évidence une pratique courante de délivrance des médicaments sans étiquette au sein de certaines structures de santé laotiennes publiques ou privées. Il s'agirait d'une pratique qui n'est pas propre au Laos, et qui existe dans d'autres pays en développement (8,72), même si l'ampleur du phénomène est mal connue.

Des discussions avec des professionnels de santé et chercheurs en Santé Publique du Laos ont confirmé la réalité du phénomène. D'après certains cliniciens laotiens, il n'est pas rare de consulter des patients ayant consommé des médicaments dans des sachets sans nom, souvent des mélanges de médicaments (73) à l'intérieur d'un même sachet (« Yaa Chud » en langage local, qui signifie « mélange de médicaments »). La plupart du temps, seule la posologie est annotée sur le(s) sachet(s) dans le(s)quel(s) le(s) médicament(s) sont vendus, et le patient est incapable de dire quels sont les médicaments consommés.

De plus, outre la fréquente utilisation de médicaments en vrac vendus dans des sachets plastiques, certains professionnels de Santé Publique laotiens évoquent la pratique du déconditionnement des médicaments de leur emballage d'origine par certains vendeurs.

Par conséquent, les professionnels de santé sont confrontés à un problème d'identification des médicaments consommés par leurs patients qui met en péril la bonne prise en charge de ces derniers. Il s'agit également d'une barrière dès lors que l'on veut mettre en place des études de Pharmacoépidémiologie ou de Pharmacovigilance.

II. Objectifs et applications pratiques de l'outil

A. Objectif

L'objectif de ce travail est de développer et d'évaluer un outil permettant l'identification des médicaments répondant à des nécessités d'ordre clinique et de recherche en Santé Publique.

1. Une mise à disposition dans les services cliniques

L'un des problèmes directs de l'existence de médicaments non identifiés concerne la prise en charge des patients et la qualité des soins.

Prenons l'exemple d'un patient qui développe un effet indésirable grave, allergique, de type nécrolyse épidermique toxique. Ce syndrome est dans 60 à 80% des cas une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse. Or ce patient est dans l'impossibilité de savoir quel médicament est en cause, en l'absence d'étiquette sur le sachet. La conséquence est majeure puisqu'une réadministration future du même médicament ou d'un médicament de la même famille chez ce patient peut entraîner des séquelles graves voire le décès. Identifier le médicament en cause est crucial pour ce patient.

Il ne s'agit que d'un exemple d'utilisation en pratique mais l'outil a également sa place dans la décision thérapeutique adaptée à la prise en charge antérieure du patient : choix d'une antibiothérapie, des médicaments de pathologies chroniques (hypertension, diabète...).

2. Vers la recherche en Santé Publique

L'outil pourrait également être adapté et utilisé pour l'aide à la réalisation d'études de Santé Publique, notamment dans le domaine de la Pharmacoépidémiologie, la Pharmacovigilance ou encore pour des études Pharmacoéconomiques. Par exemple il pourrait être utile pour des études de consommation en population ou des études sur la iatrogénie médicamenteuse dans les hôpitaux centraux du Laos, les patients ayant souvent une ou plusieurs prise(s) en charge(s) antérieure(s) dans d'autres structures de santé.

B. Principe général

L'idée générale est de confronter un médicament que l'on cherche à identifier, à d'autres médicaments appartenant à une collection que nous appellerons « pharmacothèque ».

Deux méthodes différentes ont été envisagées successivement. Premièrement une méthode basée sur la comparaison directe des médicaments, autorisant l'investigateur à toucher les médicaments pour les comparer, que nous appellerons « méthode contact ». La deuxième méthode est effectuée à partir de photos des médicaments de la pharmacothèque, que nous appellerons « méthode photos ».

III. Méthodes

A. Création d'une pharmacothèque

La collection des médicaments a été réalisée dans des pharmacies privées de la province de Vientiane Capitale au cours des mois de Décembre et Janvier 2012.

Le gouvernement estimant à plus de 3000 le nombre de médicaments différents (autorisés par le gouvernement ou non) sur le marché laotien, pour des raisons budgétaires nous avons décidé de ne collecter que les médicaments appartenant à certaines classes pharmacologiques estimées comme les plus importantes dans le cadre des applications pratiques de l'outil :

- Antidiabétiques
- Médicaments cardiovasculaires
- Antalgiques
- Anti-inflammatoires, antirhumatismaux et médicaments de la goutte
- Anti-infectieux
- Médicaments du système nerveux central

Certaines formes galéniques dont l'étiquetage est en général visible, tels que les sirops, formes injectables, crèmes, sachets, n'ont pas été incluses dans la collection.

Nous voulions collecter le maximum des médicaments existants dans les pharmacies de la province de Vientiane Capitale. Afin d'estimer la durée de collecte nécessaire pour l'obtention de tous les médicaments désirés, une courbe cumulative du nombre de médicaments achetés par pharmacie a été construite. L'arrêt du recueil était envisagé lorsque l'asymptote de cette courbe était atteinte.

Une fois recueillis, les médicaments ont été numérisés, en ajoutant à la photo un décimètre (photo 1) pour permettre une identification par la méthode photos plus aisée.



Photo 1. Comprimés de DOFENAL (acide méfénamique)

Enfin, un classement de chaque unité a été effectué selon la forme galénique (gélules ou comprimés) et la couleur.

B. Validité de l'outil

Pour chaque méthode, deux aspects ont été testés : la sensibilité et la reproductibilité (concordance inter-utilisateurs).

Pour ce faire, 3 investigateurs laotiens, deux médecins (A, B) et un pharmacien (C), ont effectué les tests sur un échantillon de médicaments de la 'pharmacotheque'. L'échantillon a été sélectionné dans la pharmacothèque, de façon aléatoire par le coordonnateur.

1. Sensibilité

Le nombre d'identification correcte des médicaments a permis de calculer une sensibilité du test pour chaque investigateur et pour chaque méthode d'identification.

Les sensibilités moyennes pour chaque méthode ont été calculées à partir des sensibilités obtenues indépendamment par les 3 investigateurs.

Un test du χ^2 de Mac Némarr a été effectué pour comparer les sensibilités des deux tests indépendamment pour chaque investigateur.

2. Reproductibilité/Concordance inter-utilisateurs

Les pourcentages de concordance observés sont présentés pour chaque paire d'investigateurs, représentant les proportions d'erreur et de bonnes réponses communes.

Puis un coefficient PABAK (Prevalence-adjusted Bias-adjusted Kappa) a été estimé pour chaque couple d'observateurs deux-à-deux (74) et pour chaque méthode.

Le PABAK est un Kappa de Cohen, c'est-à-dire un coefficient permettant d'évaluer l'accord en prenant en compte la composante aléatoire de l'accord. Ce coefficient a été ajusté pour corriger le biais index et le biais de prévalence (75).

Un PABAK moyen a ensuite été calculé pour chaque méthode.

3. Taille de l'échantillon

Un échantillon aléatoire de 103 médicaments a été sélectionné. Cette taille d'échantillon était nécessaire à l'estimation de la concordance inter-utilisateurs pour une puissance statistique de 90% en bilatéral, en faisant les hypothèses d'un kappa de 0,8 et d'une proportion de bonnes réponses de 70% (76).

IV. Résultats

A. Mise en place de la pharmacothèque

L'équipe s'est rendue dans 30 pharmacies différentes dont les 4 plus grandes pharmacies de la Capitale, visitées en premier. Les autres pharmacies se localisaient dans 4 des 9 districts (2 districts urbains : Xaysettha et Sikhottabong et 2 districts péri-urbains : Naxaithong et Sangthong) de la province de la Capitale de Vientiane.

Un total de 495 médicaments a été collecté.

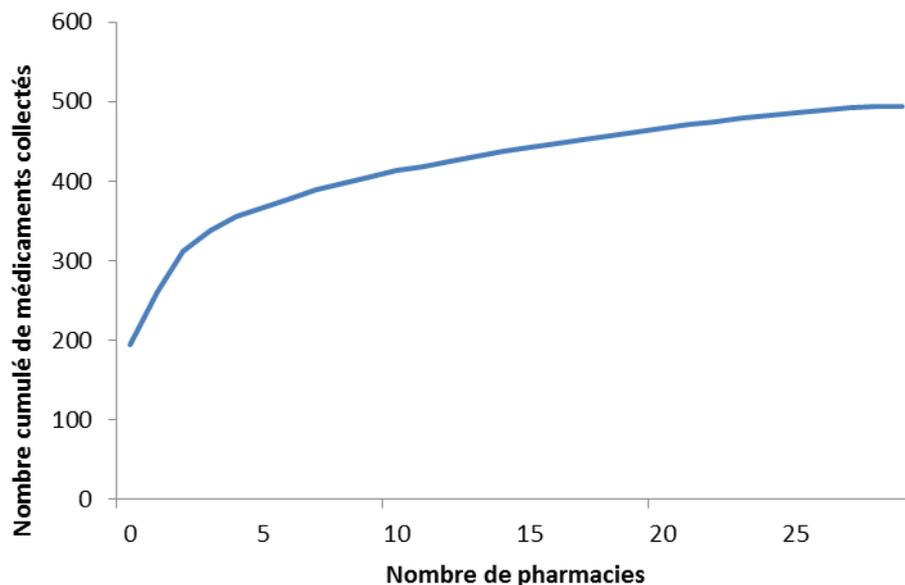


Figure 4. Courbe cumulative pour la détermination de l'arrêt du recueil des médicaments, Vientiane, Laos

B. Sensibilité

Les deux méthodes ont une sensibilité de plus de 75% (tableau 5) quel que soit l'investigateur.

La méthode par contact obtient une sensibilité moyenne de 97,1% et la méthode photos de 85,4%.

Tableau 5. Sensibilités en fonction de la méthode et de l'investigateur

Investigateur	Méthode par contact (IC 95%)	Méthode photos (IC 95%)	p *
A	97,1 (93,9-100,0)	89,3 (83,3-95,3)	<0,05
B	95,1 (91,0-99,3)	79,6 (71,8-87,4)	<0,001
C	99,0 (97,1-100,0)	87,4 (81,0-93,8)	<0,001

* test du χ^2 de Mc Nemar

Pour chaque investigateur la méthode par contact est significativement plus sensible que la méthode photos.

En moyenne, 3 erreurs (2,9%) par investigateur ont été comptabilisées pour la méthode par contact, et 15 (14,6%) erreurs par investigateur pour la méthode photos.

C. Reproductibilité

Les pourcentages de concordance observés entre les investigateurs avec la méthode par contact sont de 94% (A vs B), 98% (A vs C) et 94% (B vs C).

En ce qui concerne la méthode photos, ces taux sont de 83% (A vs B), 93% (A vs C) et 84% (B vs C).

Le tableau 6 représente les coefficients kappas ajustés (PABAK), pour chaque paire d'investigateurs.

Tableau 6. PABAK (Prevalence and Bias Adjusted Kappa) par paires selon les différentes méthodes

Investigateur	Méthode par contact (IC 95%)	Méthode photos (IC 95%)
A vs B	0,88 (0,82-0,94)	0,65 (0,53-0,77)
A vs C	0,96 (0,91-1,00)	0,84 (0,75-0,94)
B vs C	0,88 (0,87-0,89)	0,69 (0,56-0,82)

Le coefficient PABAK moyen de la méthode par contact est de 0.90 et celui de la méthode photos de 0.73. Suivant le classement de Landis et Koch(77) décrit dans le tableau 7, les deux méthodes obtiennent donc un degré d'accord inter-observateurs moyen allant de bon (méthode photos, PABAK = 0,90) à excellent (méthode par contact PABAK = 0,73). La méthode par contact apporte une meilleure reproductibilité que la méthode photos.

Tableau 7. Degré d'accord inter-observateurs et valeur de Kappa, proposé par Landis et Koch

Accord	Kappa
Excellent	≥0,81
Bon	0,61-0,80
Modéré	0,21-0,60
Mauvais	0,00-0,20
Très mauvais	< 0,0

D. Description des erreurs

En annexe 3 sont exposées les différentes erreurs d'identification par les investigateurs avec la méthode par contact et la méthode photos.

Sur les 103 médicaments à identifier, la méthode par contact et la méthode photos ont entraîné une erreur par au moins un investigateur pour 7 (6,8%) et 25 médicaments (24,3%), respectivement.

Les médicaments qui ont posé le plus de problème d'identification sont les comprimés blancs sans aucune empreinte (photo 2) correspondant à 44% des erreurs avec la méthode par contact et 60% avec la méthode photos.



Photo 2. Exemple d'erreur entre le Metrozol® (métronidazole 500 mg) et la Metformine BDC® (metformine 500 mg)

Parmi les confusions notoires avec la méthode d'identification par contact, on peut citer la confusion entre la digoxine et l'aciclovir ou encore entre la griséofulvine et le phénobarbital.

Avec la méthode photos, cinq médicaments ont entraîné une erreur par les trois investigateurs. Il s'agit du Livastan (atorvastatine), l'Infecin (spiramycine), le Metrozol (métronidazole), la Grisoline (griséofulvine) et le Phadaczen (serratiopeptidase, enzyme protéolytique dérivée de *Serratia sp.*, utilisée comme anti-inflammatoire mais dont l'efficacité n'a pas été prouvée à ce jour). Parmi ces cinq médicaments 4 sont des comprimés blancs, le dernier étant jaune avec une empreinte, le chiffre '2' dans un losange.

Pour cette méthode, on peut citer les erreurs notoires suivantes : la digoxine avec la pioglitazone, l'isosorbide dinitrate avec l'atorvastatine ou encore la metformine avec la colchicine.

Une confusion a particulièrement attirée notre attention même si la conséquence en pratique est difficile à estimer. Les deux comprimés sont présentés avec mise à échelle dans la figure 5.

On voit que les deux médicaments ont tous les deux la même forme, la même couleur et la même empreinte, le chiffre '2' dans un losange. Pourtant l'un est un bêta-bloquant (Cardilol) et l'autre un antifongique (Grisoline). Or, il s'avère que ce médicament a été fabriqué par la même industrie pharmaceutique qui inscrit souvent la même empreinte sur ses médicaments.



Figure 5. A gauche le Cardilol (propranolol), à droite la Grisoline (griséofulvine)

V. Discussion

A. Principaux résultats

Cette étude pilote a montré un outil d'identification des médicaments de bonne sensibilité et de bonne reproductibilité inter-utilisateurs. La méthode d'identification par contact a une meilleure sensibilité et reproductibilité que la méthode photos.

Cependant pour des raisons pratiques et financières, on comprend bien que la méthode par contact a peu de chances d'être l'objet d'une grande attention, mise à part dans quelques situations spécifiques.

B. Limites

Quelle que soit la méthode choisie, il convient tout de même de prendre en compte les limites de l'outil.

Une des limites concerne les conditions réelles de son utilisation. Nous avons testé l'outil en faisant l'hypothèse de se trouver dans des conditions optimales d'utilisation, et donc que le médicament à identifier se trouvait obligatoirement dans notre collection de

médicaments. La sensibilité et la reproductibilité de notre outil ne sont donc probablement pas directement comparables à celles que l'on obtiendrait dans des conditions normales d'utilisation.

En effet, le gouvernement laotien estime qu'il existe plus de 3000 médicaments sur le marché. Notre pharmacothèque contient à l'heure actuelle près de 500 médicaments, soit un sixième de tous les médicaments existants, et ce uniquement dans les pharmacies de la province de Vientiane Capitale. Les médicaments des 'vendeurs de rue' des régions reculées, ainsi que les médicaments dispensés dans les hôpitaux ou cliniques privées n'ont pas pu être collectés. De plus, le marché du médicament est en constante évolution au Laos. Le changement de fournisseurs est fréquent et l'importation des médicaments est commune, accentuant encore plus la diversité des médicaments circulant sur le marché. Dans notre collection les médicaments proviennent d'industries pharmaceutiques originaires de 19 pays différents : seuls un sixième des médicaments proviennent des industries pharmaceutiques locales et plus d'un tiers de pays voisins comme la Thaïlande (31%) et le Vietnam (8%). De plus, il arrive également que des industries pharmaceutiques changent la couleur ou les empreintes sur les médicaments au cours du temps. Lors de notre collection, nous avons aussi rencontré le cas de médicaments avec un même numéro de lot, mais dont les comprimés sont de couleurs différentes.

Toutes ces raisons laissent penser que nous avons surestimé la sensibilité de notre outil par rapport à la sensibilité qui serait observée dans des conditions réelles d'utilisation.

C. Vers une utilisation en pratique clinique

Outre l'aspect financier et pratique de la réalisation d'une bonne pharmacothèque, il paraît difficile de stocker plusieurs centaines de médicaments au sein d'un service hospitalier

ou d'une clinique. Cependant, une pharmacothèque réduite à certaines classes pharmacologiques pourrait être envisageable.

La méthode photos quant à elle est facilement utilisable sans se réduire à une ou plusieurs classes pharmacologiques. La classification des photos en fonction de la forme galénique, la couleur, la forme physique (rond, allongé, sécable ou non...) puis éventuellement par la classe pharmacologique est appropriée pour permettre une simplicité d'utilisation.

Cependant quelle que soit la méthode choisie, il convient d'être prudent quant à son utilisation en pratique clinique, l'outil n'ayant certainement pas une sensibilité parfaite dans des conditions réelles d'utilisation comme nous l'avons évoqué précédemment.

En pratique clinique, cette sensibilité peut être largement améliorée par le contexte médical du patient. Reprenons l'exemple du patient ayant développé une nécrolyse épidermique toxique sous un médicament X (cf p.60). A l'arrivée dans le service hospitalier, le médecin utilise l'outil d'identification. Le médicament X est blanc, sans marque et il hésite entre la carbamazépine et un anti-inflammatoire non stéroïdien. Les deux médicaments sont connus comme agent inducteurs de la nécrolyse épidermique toxique. C'est là que la recherche étiologique ayant amené le patient à prendre son médicament intervient. Comme il avait pris ce médicament pour une douleur du genou et qu'il n'a pas d'antécédent d'épilepsie connu, le clinicien opte pour la responsabilité de l'anti-inflammatoire.

Bien sûr la situation est rarement aussi simple en pratique. Mais en cas de doute entre plusieurs médicaments, se fier uniquement à l'outil d'identification pourrait être désastreux pour la prise en charge du patient.

Il convient donc de garder à l'esprit que certains médicaments posent des problèmes d'identification, c'est le cas des médicaments sans empreinte particulière, et plus spécifiquement des médicaments blancs.

D. Vers une utilisation pour la recherche en Santé Publique

La méthode par contact semble plus facile à mettre en œuvre dans le cadre de la recherche que dans la pratique clinique, notamment s'il s'agit d'une étude sur une ou plusieurs classes pharmacologiques. Il faudra seulement régulièrement compléter la collection des médicaments comme expliqué plus haut dans ce chapitre, et tenir compte des mêmes remarques quant aux médicaments les plus souvent inducteurs de confusion.

Le concept d'identification visuelle des médicaments a déjà été mis en application outre-Atlantique. Il existe à notre connaissance 9 bases de données permettant l'identification de médicaments en ligne, dont 8 américaines et une canadienne. Cinq de ces bases sont en accès libre telle que 'Daily MedProduct Identification' (78), régie par la National Library of Medicine (NLM) américaine. D'autres sont accessibles uniquement en cas de souscription telle que l'outil canadien 'eCPS Product Identification Tool' ou encore la base de données Micromedex. La 'Pillbox Beta' (79), en accès libre, est l'une des plus fonctionnelle et des plus simples d'utilisation. Les données descriptives du médicament sont saisies telles que la couleur, la forme, l'empreinte et même la taille du médicament.

Une fois le médicament identifié, la plupart de ces bases permettent l'accès aux informations le concernant (indications, EIM, contre-indications...), le plus souvent via le site de la Food and Drugs Administration et/ou de la NLM américaine. Nous n'avons pas retrouvé de tests de validité de ces outils.

Cependant ces bases de données concernent des médicaments sur prescription et enregistrées auprès d'autorités compétentes. L'intérêt serait limité au Laos ou dans les pays en développement, d'une part car l'accès à internet est impossible dans la plupart des structures de santé, d'autre part car un nombre important de médicaments ne sont pas enregistrées auprès du ministère de la santé.

VI. Conclusion

Malgré ses faiblesses concernant l'élaboration en amont d'une bonne pharmacothèque, et le besoin d'investigations complémentaires en conditions réelles d'utilisation, l'outil développé pourrait être intéressant au Laos et, plus largement, dans les pays en développement.

Lorsqu'elle est possible, l'utilisation de la méthode par contact est préférable, mais quelle que soit la méthode choisie il convient d'être prudent dans le cas de profils de médicaments portant à confusion, tels que les comprimés sans empreinte, notamment les comprimés blancs.

L'utilisation de l'identification visuelle des médicaments dans leur contexte devrait aider à la meilleure sensibilité de l'outil dans des conditions réelles d'utilisation.

Avec l'accès croissant aux nouvelles technologies comme la téléphonie mobile, déjà utilisée pour la traque aux médicaments de contrefaçon, peut-être pouvons-nous espérer un jour voir le développement d'un outil d'identification visuelle sur les téléphones portables...

Conclusion générale

L'amélioration de l'accès aux médicaments a permis de favoriser la prise en charge de nombreux patients dans les pays en développement. Mais elle a également entraîné l'exposition des populations à des risques potentiels pour leur santé. La pratique de l'automédication, l'usage non approprié des anti-infectieux ou encore l'existence des faux médicaments et des médicaments de mauvaise qualité sont autant de facteurs qui contribuent à augmenter ces risques. Une perception adéquate des risques liés à l'usage des médicaments est une première étape à l'aube du développement de l'utilisation rationnelle et du bon usage des médicaments ainsi que de la Pharmacovigilance.

Au Laos, une sensibilisation de la population quant à ces risques semble nécessaire, en particulier dans les régions les plus reculées. Les professionnels de santé, en contact direct avec la population, sont un des maillons garants d'une bonne stratégie de communication des risques. De plus amples investigations doivent cependant être menées pour identifier les meilleures interventions de ce long et complexe processus de communication auprès de la population.

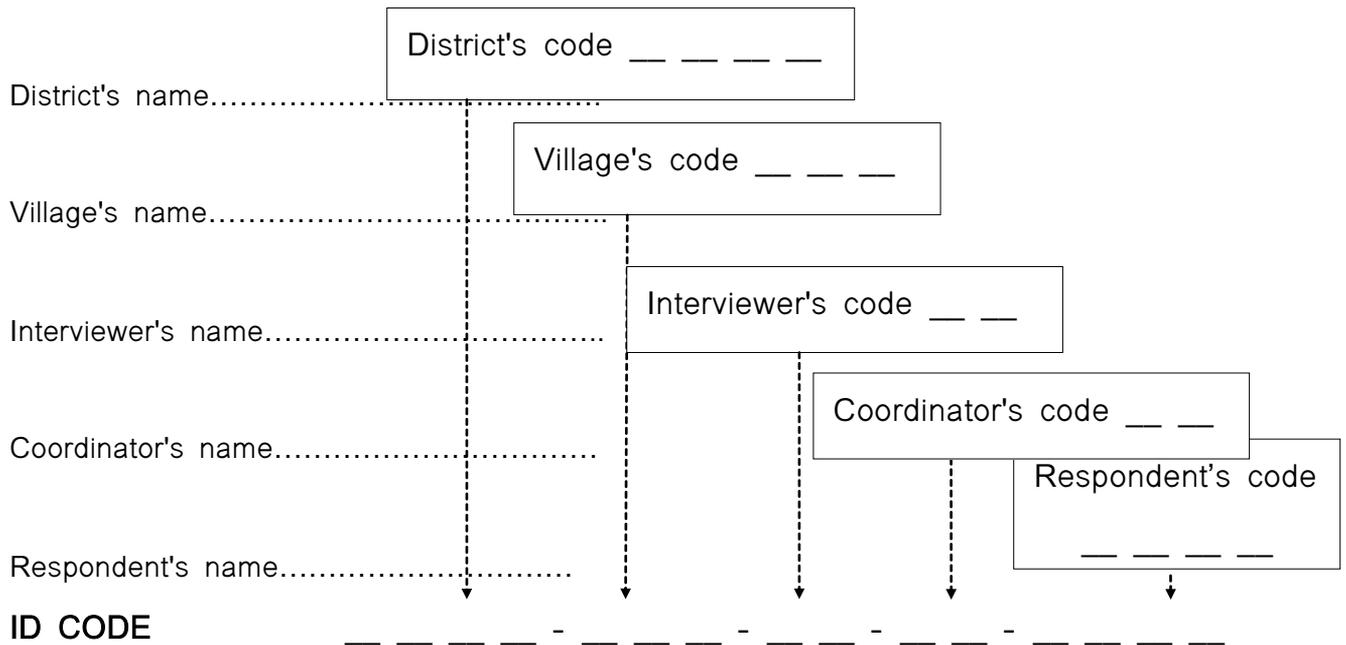
L'exploration de l'utilisation et des effets des médicaments en population se heurte à des difficultés. En effet, dans de nombreux pays les médicaments délivrés ne sont pas dispensés dans des conditionnements primaires et/ou secondaires identifiables. En outre, au Laos, les médicaments sont souvent distribués au patient sans aucune mention permettant de les identifier. Bien que nécessitant de plus amples investigations dans des conditions réelles d'utilisation, la stratégie d'identification visuelle des médicaments que nous avons étudiée pourrait constituer un outil permettant, outre l'amélioration de la prise en charge des patients, de favoriser la recherche en Santé Publique au Laos, et plus largement dans les pays qui se heurtent aux mêmes difficultés.

Annexes

Annexe 1. Questionnaire, étude perception des risques médicamenteux, anglais

CENSUS AND SCREENING INFORMATION

ID code



INFORMED CONSENT

My name is..... I am a student of the faculty of Pharmacy of Vientiane. I am participating to a study to enhance the Public Health level in Laos. This study is coordinated by Celine CAILLET (Pharmacist in hospital, France), under the supervision of Dr Lamphone (Lao Food and Drugs Department) and Dr Sily (Dean of the faculty of Pharmacy, Vientiane). We are conducting a survey about the potential risks related to drugs use in Laos. We would very much appreciate your participation in this survey. The survey usually takes 30 minutes to complete. Whatever information you provide will be kept strictly confidential and will not be shown to other persons. Your participation in this survey is voluntary and you can choose not to answer any individual question or all of the questions. We hope this study will help finding solutions for a better health care of Lao people. You can ask any questions now or during the interview.

1. Do you agree to participate in this survey? 1 = Yes 2 = No

Signature of the interviewee :

2. If no, What is/are the reason(s) why you do not wish to be interviewed

- 1. Not enough time
- 2. Not interested
- 3. Fear of an inspection
- 4. Refuses to give a reason
- 5. Other Specify.....

3. Date (dd/mm/yyyy) :

4. Estimated duration in hours (by car) from the district hospital :

SECTION A : Medical history
A.1 Have you ever consulted a health care professional? 1 = Yes 2 = No
A.2 Have you ever taken any modern medicine? 1 = Yes 2 = No
A.3 Have you ever taken any traditional medicine? 1 = Yes 2 = No
If No to A3 and A3 skip to SECTION B
A.4 Where was it last time you took any medicinal products (TM or modern medicine) 1 = Hospital 2 = Health center/dispensary 3 = Pharmacy 4 = Traditional healer 5 = VHV (village health volunteer) 6 = Given by a friend/relative 7 = Private clinic 8 = Mobile provider 9 = Institute of traditional medicine 10 = Do not remember 11 = Other Specify.....
A.5 Was last time during the last 12 months? 1 = Yes 2 = No
A.6 If yes, specify the name of the drugs and the indication of last time :
A.7 Do you take modern medicines without medical or pharmacist advice? (single answer) 1 = Almost always 2 = Often 3 = Sometimes 4 = Seldom 5 = Never If sometimes, Seldom or Never, skip to SECTION B
A. 12 If 'often' or 'almost always', explain the reasons
SECTION B : Adverse drug reactions' knowledge
B.1 Do you think that modern medicines can be harmful/make you feel worse in normal doses, and normal use? 1 = Yes 2 = No 3 = Do not know If no skip to B.3
B.2 If yes, could you please give me an example
B.3 Do you think that modern medicines can be harmful/make you feel worse in case of overdose? 1 = Yes 2 = No 3 = Do not know If no skip to B.5
B.4 If yes, could you please give me an example/comments.....
B.5 Do you think that traditional medicines can be harmful/make you feel worse in normal doses, and normal use? 1 = Yes 2 = No 3 = Do not know If no skip to B.7
B.6 Could you please give me an example/comments.....
B.7 Do you think that traditional medicines can be harmful/make you feel worse in case of overdose? 1 = Yes 2 = No 3 = Do not know If no skip to B.9
B.8 Could you please give me an example/comments.....
B.9 Have you ever heard what an Adverse drug reaction is? 1 = Yes 2 = No Comments.....
B.10 Have you ever heard about low quality or counterfeit drugs? 1 = Yes 2 = No If no, skip to SECTION C

B. 11 Where have you heard about low quality or counterfeit drugs?

1 = Private Pharmacy 2 = Doctor 3 = Friend or relative 4 = TV 5 = Magazine, journal 6 = During your studies 7 = Other, specify

.....

SECTION C : Adverse drug reactions' history

C.1 Did you or one of your relative ever have a medicine (modern medicine, traditional medicine) that made you feel worse? 1 = Yes 2 = No

If no, skip to SECTION D

C.2 Was it : 1-Modern medicine 2-Traditional medicine

C.3 Was it :

- 1- Medicines of the digestive tract (diarrhea,vomiting, stomach aches)
- 2- Antibiotic 3- Analgesic 4-Anti-inflammatory
- 5-Anti-malarial 6-For fever 7- A blood product
- 8- Cardiovascular drug 9- Anti-diabetic 10-Chemotherapy
- 11-Hypocholesterolemic 12-Anti-epileptics
- 13-Neuropsychiatric drugs (BZD, anti-depressive drugs...)
- 14-Antiasthmatics 15-Antiulcer drugs 16- Do not know/do not remember
- 17- Other Specify.....

C.4 Can you describe the symptoms of the harmful reaction?

.....

SECTION D : Towards a national Pharmacovigilance system in Laos
An **adverse drug reaction** is a response to a medicine which is noxious and unintended, and which occurs at **normal doses**, during **normal use** in man.
A Pharmacovigilance system is a 'drug monitoring' system. In many countries, this system works thanks to spontaneous reporting by health care professionals, and sometimes patients can report drug-related problems. The reports are collected and analyzed by a Pharmacovigilance center.

D. 1 Would you agree to notify an ADR that happened to you or one of your relatives ?

1 = Yes 2 = No 3 = Do not know If yes skip to SECTION E

D.2 If no, could you please explain why.....

SECTION E : Respondent details

E.1 Sexe 1 = M 2 = F

E.2 Age __ __

E.3 Have you ever attended school? 1 = Yes 2 = No 3 = Do not want to answer

If no, skip to E.5

E.4 If yes, what is the highest grade completed? (single answer)

- 1.Primary (6-10) 2.Secondary/College (10-14) 3. High school
- 4. University 5. Primary school, Not completed 6. Do not know

E.5 Relationship to the head of household (single answer)

- 1 = Head of household 2 = Spouse or husband
- 3 = Son or Daughter 4 = Son or daughter in law
- 5 = Parent 6 = Grandparent
- 7 = Brother or sister 8 = Other relative

9 = Other Specify.....	
E.6 Household Income (single answer)	
1. ≤ 1 000 000 KIP /month	
5. >1 000 000 KIP /month	6. Do not want to answer
E.7 Occupation (single answer)	
1 = Student	2 = Vendor/merchant
	3 = Self-employed
4 = Farmer	5 = Look after home
	6 = Retired or disabled
	7 = Other
specify.....	
E.8 Which ethnic group do you belong to? (single answer)	
1 = Lao lum	2 = Lao theung
	3 = Lao sung
4 = Hmong	5 = Taidam
	6 = Khmu
7 = Phu Noy	8 = Do not want to answer
	9 = Other
Specify.....	
E.9 What is your religion? (single answer)	
1 = Buddhism	2 = Sadsana-pee (animism)
	3 = Christianity
4 = Do not want to answer	5 = Other
	Specify.....
E.10 Do you know how to read?	1 = Yes 2 = No
E.11 Do you know how to write?	1 = Yes 2 = No
E.12 Do you have easy access to Internet ?	1 = Yes 2 = No

Thank you very much for your participation!

Annexe 2. Questionnaire, étude perception des risques médicamenteux, lao

ການຍິນຍອມ

ຂ້າພະເຈົ້າຊື່ ເປັນນັກສຶກສາຂອງຄະນະເພສັດສາດທີ່ ນະຄອນຫລວງວຽງຈັນ. ຂ້າພະເຈົ້າໄດ້ເຂົ້າຮ່ວມໃນການສຶກສາຄົ້ນຄ້ວາເພື່ອຢົກລົງເສີມລະດັບສາທາລະນະສຸກຂອງ ສ.ປ.ປ. ລາວ.ການສຶກສາຄົ້ນຄ້ວາ ດັ່ງກ່າວໄດ້ດຳເນີນໂດຍ ທ່ານ ນາງ Celine CAILLET ເພສັດສະກອນປະຈຳໂຮງໝໍປະທດຝຣັ່ງ ໂດຍພາຍໃຕ້ການຊີ້ນຳຂອງທ່ານ ນາງ ດຣ.ລຳພອນ ສີທາຄັງ (ຮອງຫົວໜ້າກົມອາຫານ ແລະ ຢາ), ຮສ. ດຣ. ສິລິ ແກ່ນພະຈັນ (ຄະນະບໍ ດີຄະນະເພສັດສາດ, ນະຄອນຫລວງວຽງຈັນ)

ພວກຂ້າພະເຈົ້າກຳລັງດຳເນີນການສຳຫຼວດກ່ຽວກັບຜົນຂ້າງຄຽງທີ່ພົວພັນກັບ ການນຳໃຊ້ຢາ ໃນ ສ ປ ປ ລາວ. ພວກຂ້າພະເຈົ້າ ຂໍສະແດງຄວາມຮູ້ບຸນຄຸນເປັນຢ່າງສູງໃນການຮ່ວມມືຂອງທ່ານໃນການສຳລວດຄັ້ງນີ້ຊຶ່ງຈະໃຊ້ເວລາ ປະມານ 30 ນາທີ.

ຂໍ້ມູນທີ່ທ່ານໃຫ້ໃນການສຳຫຼວດຄັ້ງນີ້ຈະຖືກເກັບເປັນຄວາມລັບ ແລະ ບໍ່ຖືກເປີດເຜີຍຕໍ່ບຸກຄົນອື່ນ. ການຮ່ວມມືຂອງທ່ານໃນການສຳຫຼວດຄັ້ງນີ້ຖືເປັນຄວາມສະມັກໃຈ ແລະ ທ່ານສາມາດປະຕິເສດທີ່ຈະຕອບຄຳຖາມໃດໜຶ່ງ ຫຼື ໝົດທຸກຄຳຖາມໃນແບບຟອມນີ້. ພວກຂ້າພະເຈົ້າຫວັງຢ່າງຍິ່ງວ່າ ການສຶກສາຄັ້ງ ນີ້ຈະຊ່ວຍຊອກຫາວິທີແກ້ໄຂທີ່ສຳ ຄັນ ເພື່ອ ການເບິ່ງແຍງສຸຂະພາບຂອງປະຊາຊົນລາວໃຫ້ດີກ່ວາເກົ່າ.

ທ່ານສາມາດຖາມໃນເວລານີ້ ຖ້າຫາກທ່ານມີຂໍ້ຂ້ອງໃຈອັນໃດກ່ຽວກັບການສຳຫຼວດນີ້. ຂ້າພະເຈົ້າຂໍອະນຸຍາດເລີ່ມຕົ້ນການສອບຖາມເລີຍໄດ້ບໍ່

1. ທ່ານເຫັນດີທີ່ຈະເຂົ້າຮ່ວມໃນການສຳພາດນີ້ບໍ່? 1 = ເຫັນດີ 2 = ບໍ່ເຫັນດີ
 ລາຍເຊັນຂອງຜູ້ໃຫ້ສຳພາດ : _____ ວັນທີ : _____
2. ຖ້າບໍ່ເຫັນດີ, ກະລຸນາລະບຸເຫດຜົນວ່າເປັນຫຍັງທ່ານບໍ່ປາດຖະໜາທີ່ຈະໃຫ້ສຳພາດ :
 1 = ບໍ່ມີເວລາ
 2 = ບໍ່ສົນໃຈ
 3 = ຍ້ານວ່າເປັນການທົດສອບ
 4 = ບໍ່ຕ້ອງການໃຫ້ເຫດຜົນ
 5 = ອື່ນໆ ກະລຸນາລະບຸ :
3. ວັນທີສຳພາດ : __ / __ / ____
4. ປະເມີນໄລຍະທາງເປັນຊົ່ວໂມງ (ໂດຍທາງລົດ) ຈາກຕົວເມືອງໃຫຍ່ ຫາ ເມືອງ : __ __ __

SECTION A : ປະຫວັດພະຍາດ		
A.1 ທ່ານເຄີຍໄດ້ມາກວດພະຍາດນຳພະນັກງານສາທາລະນະສຸກ ຫຼື ບໍ່? 1 = ເຄີຍ 2 = ບໍ່ເຄີຍ		
ຖ້າບໍ່, ກະລຸນາຂ້າມໄປຕອບຄຳຖາມ A.2		
A.2 ທ່ານ ຫຼື ສະມາຊິກໃນຄອບຄົວຂອງທ່ານເຄີຍກິນຢາຫຼວງຫຼືບໍ່ 1 = ເຄີຍ 2 = ບໍ່ເຄີຍ		
A.3 ທ່ານ ຫຼື ສະມາຊິກໃນຄອບຄົວຂອງທ່ານເຄີຍກິນຢາພື້ນເມືອງຫຼືບໍ່ 1 = ເຄີຍ 2 = ບໍ່ເຄີຍ		
ຫາກບໍ່ໃນທັງສອງຄຳຖາມ A.2 ແລະ A.3, ຂ້າມໄປຕອບຄຳຖາມທີ່ SECTION B		

(ຖ້າມີຄຳຕອບເຄີຍໝົດຫຼື ໜຶ່ງໃນສອງຄຳຖາມ A.2 ແລະ A.3, ໃຫ້ຕອບຄຳຖາມ A.4)

A.4 ຄັ້ງສຸດທ້າຍທີ່ທ່ານກິນຢາ(ຢາຫຼວງ ຫຼື ຢາພື້ນເມືອງ), ທ່ານໄດ້ຢາມາຈາກໃສ່?

- 1 = ໂຮງໝໍ (ສູນກາງ, ແຂວງ, ເມືອງ) 2 = ສຸກສາລາ 3 = ຮ້ານຂາຍຢາ
- 4 = ໝໍຢາພື້ນເມືອງ 5 = ອາສາສະມັກປະຈຳບ້ານ 6 = ໄດ້ຈາກໝູ່ / ພີ່ນ້ອງ
- 7 = ຫ້ອງກວດພະຍາດເອກະຊົນ 8 = ຄົນເລາະຂາຍຢາ 9 = ສະຖາບັນການແພດ ແລະ ການຢາພື້ນເມືອງ
- 10 = ບໍ່ຮູ້ 11 = ອື່ນໆ, ກະລຸນາລະບຸ :

A.5 ກະລຸນາບອກຊື່ຂອງຢາ ແລະ ເຫດຜົນທີ່ນຳໃຊ້ຢາດັ່ງກ່າວ (ທ່ານເປັນພະຍາດຫຍັງ)

.....

A.6 ແມ່ນຢູ່ພາຍໃນໄລຍະ 12 ເດືອນທີ່ຜ່ານມານີ້ຫຼືບໍ່? 1 = ແມ່ນ 2 = ບໍ່ແມ່ນ

A.7 ທ່ານເຄີຍກິນຢາຫຼືຊື້ຢາມາກິນໂດຍປາສະຈາກໃບສັງຢາບໍ່ ? (ເລືອກພຽງຄຳຕອບດຽວ)

- 1 = ເກືອບທຸກຄັ້ງ 2 = ເລື້ອຍໆ 3 = ບາງຄັ້ງ 4 = ດົນໆເທື່ອໜຶ່ງ
- 5 = ບໍ່ເຄີຍ ກະລຸນາຂ້າມໄປຕອບຄຳຖາມໃນ SECTION B

A.8 ຫາກແມ່ນເກືອບທຸກຄັ້ງ, ຫຼື ເລື້ອຍໆ, ກະລຸນາບອກເຫດຜົນທີ່ທ່ານກິນຢາອື່ນພ້ອມນຳ :

.....

SECTION B : ການເຂົ້າເຖິງຂໍ້ມູນຂອງການນຳໃຊ້ຢາ

B.1 ທ່ານຄິດວ່າຢາຫຼວງສາມາດເປັນອັນຕະລາຍ ຫຼື ເຮັດໃຫ້ອາການເຈັບປ່ວຍຮຸນແຮງຂຶ້ນຫຼືບໍ່, ຖ້າຫາກຮັບປະທານໃນປະລິມານ ແລະ ເວລາທີ່ຖືກຕ້ອງຕາມທີ່ກຳນົດ? 1 = ເປັນ 2 = ບໍ່ເປັນ 3 = ບໍ່ຮູ້
ຖ້າບໍ່, ຂ້າມໄປຕອບຄຳຖາມ B.3

B.2 ຖ້າເປັນ, ກະລຸນາຍົກຕົວຢ່າງ :

.....

B.3 ທ່ານຄິດວ່າຢາຫຼວງສາມາດເປັນອັນຕະລາຍ ຫຼື ເຮັດໃຫ້ອາການເຈັບປ່ວຍຮຸນແຮງຂຶ້ນຫຼືບໍ່, ຖ້າຫາກຮັບປະທານໃນປະລິມານ ແລະ ເວລາທີ່ບໍ່ຖືກຕ້ອງຕາມທີ່ກຳນົດ? 1 = ເປັນ 2 = ບໍ່ເປັນ 3 = ບໍ່ຮູ້
ຖ້າບໍ່, ຂ້າມໄປຕອບຄຳຖາມ B.5

B.4 ຖ້າທ່ານຄິດວ່າເປັນອັນຕະລາຍ, ກະລຸນາອະທິບາຍ ຫຼື ຍົກຕົວຢ່າງ :

.....

B.5 ທ່ານຄິດວ່າຢາພື້ນເມືອງ ສາມາດເປັນອັນຕະລາຍ ຫຼື ເຮັດໃຫ້ອາການເຈັບປ່ວຍຮຸນແຮງຂຶ້ນຫຼືບໍ່, ຖ້າຫາກຮັບປະທານໃນປະລິມານ ແລະ ເວລາທີ່ຖືກຕ້ອງຕາມທີ່ກຳນົດ? 1 = ເປັນ 2 = ບໍ່ເປັນ 3 = ບໍ່ຮູ້
ຖ້າບໍ່, ຂ້າມໄປຕອບຄຳຖາມ B.7

B.6 ກະລຸນາອະທິບາຍ ຫຼື ຍົກຕົວຢ່າງ :

.....

B.7 ທ່ານຄິດວ່າຢາພື້ນເມືອງ ສາມາດເປັນອັນຕະລາຍ ຫຼື ເຮັດໃຫ້ອາການເຈັບປ່ວຍຮຸນແຮງຂຶ້ນຫຼືບໍ່, ຖ້າຫາກຮັບປະທານໃນປະລິມານທີ່ຫຼາຍເກີນກຳນົດໄວ້? 1 = ເປັນ 2 = ບໍ່ເປັນ 3 = ບໍ່ຮູ້
ຖ້າບໍ່, ຂ້າມໄປຕອບຄຳຖາມ B.9

B.8 ກະລຸນາອະທິບາຍ ຫຼື ຍົກຕົວຢ່າງ :

.....

D.2 ຫາກຄິດວ່າບໍ່ມີ, ຊ່ວຍອະທິບາຍເພີ່ມເຕີມ
D.3 ທ່ານຕົກລົງຈະແຈ້ງປະຕິກິລິຍາທີ່ບໍ່ເພິ່ງປາດຖະໜາທີ່ເກີດຂຶ້ນກັບທ່ານ ຫຼື ຄົນໃນຄອບຄົວຂອງທ່ານບໍ່? 1 = ຕົກລົງ 2 = ບໍ່ຕົກລົງ 3 = ບໍ່ຮູ້ ຖ້າຕົກລົງ, ກະລຸນາຂ້າມໄປຕອບຄໍາຖາມ D.5
D.4 ຫາກບໍ່ຕົກລົງ, ຊ່ວຍອະທິບາຍເຫດຜົນວ່າເປັນຫຍັງ? ຂ້າມໄປຕອບຕໍ່ໃນຄໍາຖາມ D.6
SECTION E : ຂໍ້ມູນຂອງຜູ້ໃຫ້ສໍາພາດ
E.1 ເພດ 1 = ຊາຍ 2 = ຍິງ
E.2 ອາຍຸ — —
E.3 ທ່ານເຄີຍເຂົ້າໂຮງຮຽນມາກ່ອນ ຫຼື ບໍ່? 1 = ເຄີຍ 2 = ບໍ່ເຄີຍ 3 = ບໍ່ຕ້ອງການທີ່ຈະຕອບ ຖ້າບໍ່, ກະລຸນາຂ້າມໄປຕອບຄໍາຖາມ E.5
E.4 ຫາກເຄີຍ, ລະດັບການສຶກສາສູງສຸດທີ່ທ່ານຮຽນຈົບ? (ເລືອກພຽງຄໍາຕອບດຽວ) 1 = ປະຖົມສຶກສາ 2 = ມັດທະຍົມຕົ້ນ 3 = ມັດທະຍົມປາຍ 4 = ມະຫາວິທະຍາໄລ 5 = ມັດທະຍົມຕົ້ນ ແຕ່ບໍ່ຈົບ 6 = ບໍ່ຮູ້
E.5 ຖ້າມີຄົນເຈັບໃນຄອບຄົວຂອງທ່ານ, ທ່ານມີຄວາມພົວພັນກັບຄົນເຈັບແນວໃດ? (ເລືອກພຽງຄໍາຕອບດຽວ) 1 = ຫົວໜ້າຄອບຄົວ 2 = ຜົວ ຫລື ເມັງ 3 = ລູກຊາຍ ຫຼື ລູກສາວ 4 = ລູກເຂີຍ ຫຼື ລູກໄພ້ 5 = ພໍ່ ຫຼື ແມ່ 6 = ພໍ່ເຖົ້າແມ່ເຖົ້າ ຫຼື ພໍ່ພໍ່ແມ່ຍ່າ 7 = ເອື້ອຍ ຫຼື ອ້າຍ 8 = ຍາດພີ່ນ້ອງ 9 = ອື່ນໆ (ລະບຸ) :
E.7 ລາຍຮັບຕໍ່ເດືອນຂອງຄອບຄົວ 1. ≤ 250,000 ກີບ / ເດືອນ 2. 250,000 – 500,000 ກີບ / ເດືອນ 3. 500,000 – 750,000 ກີບ / ເດືອນ 4. 750,000 – 1,000,000 ກີບ / ເດືອນ 5. >1,000,000 ກີບ / ເດືອນ 6. ບໍ່ຕ້ອງການທີ່ຈະຕອບຄໍາຖາມ
E.8 ອາຊີບ (ເລືອກພຽງຄໍາຕອບດຽວ) 1 = ນັກສຶກສາ 2 = ພະນັກງານ 3 = ເຈົ້າຂອງກິດຈະການ 4 = ຊາວນາຊາວສວນ 5 = ຢູ່ເຜົ່າບ້ານ (ບໍ່ໄດ້ເຮັດວຽກ) 6 = ພະນັກງານບໍານານ ຫຼື ເສັຍອົງຄະ 7 = ອື່ນໆ ກະລຸນາລະບຸ :
E.10 ທ່ານມາຈາກຊົນເຜົ່າໃດ? (ເລືອກພຽງຄໍາຕອບດຽວ) 1 = ລາວລຸ່ມ 2 = ລາວເທິງ 3 = ລາວສູງ 4 = ມົ້ງ 5 = ໄທດໍາ 6 = ຄະມຸ 7 = ຜູ້ນ້ອຍ 8 = ບໍ່ຕ້ອງການທີ່ຈະຕອບຄໍາຖາມ 9 = ອື່ນໆ ກະລຸນາລະບຸ :

E.11 ທ່ານນັບຖືສາດສະໜາໃດ? (ເລືອກພຽງຄຳຕອບດຽວ)		
1 = ສາດສະໜາພຸດ	2 = ສາດສະໜາຜີ	3 = ສາດສະໜາຄຣິສ
4 = ບໍ່ຕ້ອງການທີ່ຈະຕອບຄຳຖາມ	5 = ອື່ນໆ	ກະລຸນາລະບຸ :
E.12 ທ່ານອ່ານໜັງສືອອກບໍ່?	1 = ອ່ານໄດ້	2 = ອ່ານບໍ່ໄດ້
E.13 ທ່ານຂຽນໜັງສືເປັນບໍ່?	1 = ຂຽນໄດ້	2 = ຂຽນບໍ່ໄດ້
E.18 ໃນສະຖານທີ່ເຮັດວຽກຂອງທ່ານມີຄວາມສະດວກທີ່ຈະເຂົ້າເຖິງ : ອິນເຕີເນັດ 1 = ມີ 2 = ບໍ່ມີ		

ຂໍຂອບໃຈສຳລັບການໃຫ້ຄວາມຮ່ວມມືຂອງທ່ານ!

Annexe 3. Outil d'identification visuelle des médicaments : Description des erreurs

Méthode par contact

Investigateurs	Médicament à identifier Nom de spécialité (DCI)	Médicament identifié Nom de spécialité (DCI)	Description du médicament
A/B	Digoxin (digoxine)	Afovir (acyclovir)/Decolgen (paracétamol, chlorphéniramine, phényléphrine)	comprimé rond blanc
A/C	Grisoline (griséofulvine)	Phénobarbital (phénobarbital)/Prednisolone (Prednisolone)	comprimé rond blanc empreinte factory n°2
A	Néocodion (codéine)	Terpine (terpine benzoate)	comprimé rond bleu
B	Aldazole (albendazole)	Heptaminol (heptaminol)	comprimé rond blanc
B	Penicillin V Kali (phénoxyéthylpénicilline)	Di-flo (ofloxacin)	comprimé blanc allongé/ellipse
B	Phadaczen (serratiopeptidase)	Voren (Diclofenac)	comprimé rond jaune/orange
B	Tylenol (paracétamol)	Penicillin V Kali (phénoxyéthylpénicilline)	comprimé rond blanc empreinte

Méthode photos

A/C/B	Livastan (atorvastatine)	Starzine (cinnarizine)/Minidiab (glipizide)/Amiomed (amiodarone)	comprimé rond blanc
A-B*/C	Infecin 3 MUI (spiramycine 3 MUI)	Infecin 1,5 MUI (spiramycine 1,5 MUI)*/Acyvir (aciclovir)	comprimé blanc allongé/ellipse
A/C/B	Metrozol (métronidazole)	Metformin BDC (metformine)/Ofloxin (ofloxacin)/Fungivin (griséofulvine)	comprimé rond blanc
A-C-B	Grisoline (griséofulvine)	Cardilol (propranolol)*	comprimé rond blanc empreinte factory n°2
A-B*/C	Phadaczen (serratiopeptidase)	Voren (Diclofenac)*/N-Zenso (diclofenac)	comprimé rond jaune/orange
C/B	Digoxin (digoxine)	Utmos (pioglitazone)/Carbimazole (carbimazole)	comprimé rond blanc
A/C	Roxithroxy (roxithromycine)	Mycoxyl (griséofulvine)/Fungizin (kétoconazole)	comprimé rond blanc
A/C	Fluoxine (fluoxétine)	Tradolgesic (tramadol)/Tramadol (tramadol)	gélule verte et jaune
A-C*	Terpin-codéin (terpine-codéine)	Terpine (terpine benzoate)*	comprimé rond bleu
A/B	Isotrater (Isosorbide dinitrate)	Starzine (cinnarizine)/Livastan (atorvastatine)	comprimé rond blanc
C-B*	Aspirin tablets (acide acétylsalicylique)	Livastan (atorvastatine)*	comprimé rond blanc
C/B	Metfor (metformine)	Colchicin (colchicine)/Roxithroxy (roxithromycine)	comprimé rond blanc
C-B*	Deanxit (flupentixol,mélitracen)	Triptanol (amitriptyline)*	comprimé rond rose
A/B	Nom chinois (prednisone)	Tolchicin (colchicine)/ Roxifect (roxithromycine)	comprimé rond blanc
C	Tetracycline (tétracycline)	Cloxaciline (cloxaciline)	gélule rouge et jaune
A	Zandan (serratiopeptidase)	Vastarel (trimétazidine)	comprimé rond mauve
B	Aldazole (albendazole)	Heptaminol (heptaminol)/Metformin BDC (metformine)	comprimé rond blanc
B	Penicillin V Kali (phénoxyéthylpénicilline)	Paramed (paracétamol)	comprimé blanc allongé/ellipse
B	Artane (trihexyphenidyle)	Zyloric (Allopurinol)	comprimé rond blanc
B	Felgesic (piroxicam)	Dopalipax (Méprobamate, Cao Valerian)	comprimé rond vert
B	Lincomycin (lincomycine)	Box-111 (Piroxicam)	gélule bleu clair et bleu foncé
B	Patamol (paracétamol)	Deewad (paracétamol, chlorphéniramine, phényléphrine)	comprimé rond jaune avec empreinte '2' et '500'
B	Aspirin (acide acétylsalicylic)	Efferalgan codéine (paracétamol, codéine)	comprimé rond blanc
B	Ibuprofen 400 (Ibuprofène 400 mg)	Tofen 200 (ibuprofène 200 mg)	comprimé rond rose
B	Néocodion (codéine)	Terpine (terpine benzoate)	comprimé rond bleu

* : lorsque plusieurs investigateurs ont fait exactement la même confusion

Bibliographie

1. Peters DH, Bloom G. Developing world: Bring order to unregulated health markets. *Nature*. 2012;487:163-165.
2. World Health Organization (WHO). Rational use of medicines [En ligne]. World Heal. Organ. 2010 [Consulté le 24 sept 2013]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/en/>
3. Shankar PR, Partha P, Shenoy N. Self-medication and non-doctor prescription practices in Pokhara valley, Western Nepal: a questionnaire-based study. *BMC Fam Pr*. 2002;3:17.
4. Abasiubong F, Bassey EA, Udobang JA, Akinbami OS, Udoh SB, Idung AU. Self-Medication: potential risks and hazards among pregnant women in Uyo, Nigeria. *Pan Afr Med J*. 2012;13:15.
5. Okumura J, Wakai S, Umenai T. Drug utilisation and self-medication in rural communities in Vietnam. *Soc Sci Med* 1982. 2002;54:1875-1886.
6. Awad A, Eltayeb I, Matowe L, Thalib L. Self-medication with antibiotics and antimalarials in the community of Khartoum State, Sudan. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Société Can Sci Pharm*. 2005;8:326-331.
7. Enato EFO, Sounyo AA, Einarson TR. Medication utilization and illness management study in Nigeria. *Ann Pharmacother*. 2011;45:924-930.
8. Samarasekera U. Countries race to contain resistance to key antimalarial. *Lancet*. 2009;374:277-280.
9. Verdrager J. Epidemiology of the emergence and spread of drug-resistant falciparum malaria in South-East Asia and Australasia. *J Trop Med Hyg*. 1986;89:277-289.
10. European Medicines Agency (EMA). New EU pharmacovigilance legislation - Key Concepts [En ligne]. London, United Kingdom; 2013 p. 18. Report No.: EMA/186974/2012. [Consulté le 24 sept 2013] Disponiblesur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/07/WC500129593.pdf
11. Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F, Welsch M, Decker N, Blayac JP, et al. [Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. Regional Centers of Pharmacovigilance]. *Thérapie*. 1999;54:21-27.
12. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabilille M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45:301-308.
13. Grenouillet-Delacre M, Verdoux H, Moore N, Haramburu F, Miremont-Salamé G, Etienne G, et al. Life-threatening adverse drug reactions at admission to medical intensive care: a prospective study in a teaching hospital. *Intensive Care Med*. 2007;33:2150-2157.
14. Olivier P, Bertrand L, Tubery M, Lauque D, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department: a prospective survey. *Drugs Aging*. 2009;26:475-482.
15. Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hägg S. Percentage of Patients with Preventable Adverse Drug Reactions and Preventability of Adverse Drug Reactions – A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2012;7:e33236.
16. Kuemmerle A, Dodoo ANO, Olsson S, Van Erps J, Burri C, Lalvani PS. Assessment of global reporting of adverse drug reactions for anti-malarials, including artemisinin-based combination therapy, to the WHO Programme for International Drug Monitoring. *Malar J*. 2011;10:57.

17. Tumwikirize WA, Ogwal-Okeng JW, Vernby A, Anokbonggo WW, Gustafsson LL, Lundborg SC. Adverse drug reactions in patients admitted on internal medicine wards in a district and regional hospital in Uganda. *Afr Health Sci.* 2011;11:72-78.
18. Arulmani R, Rajendran SD, Suresh B. Adverse drug reaction monitoring in a secondary care hospital in South India. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65:210-216.
19. Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P, Lin P-Y, Tiamkao S, Khunarkornsiri U, et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19:704-709.
20. Chang C-C, Too C-L, Murad S, Hussein SH. Association of HLA-B*1502 allele with carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in the multi-ethnic Malaysian population. *Int J Dermatol.* 2011;50:221-224.
21. Chung W-H, Hung S-I. Recent advances in the genetics and immunology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis. *J Dermatol Sci.* 2012;66:190-196.
22. Zhou S-F. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:689-723.
23. Madadi P, Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder JS, et al. Safety of codeine during breastfeeding: fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine. *Can Fam Physician Médecin Fam Can.* 2007;53:33-35.
24. Roederer MW, Sanchez-Giron F, Kalideen K, Kudzi W, McLeod HL, Zhang W, et al. Pharmacogenetics and rational drug use around the world. *Pharmacogenomics.* 2011;12:897-905.
25. World Health Organization (WHO). Counterfeits medicines. [En ligne]. World Heal. Organ. 2006 [Consulté le 24 sept 2013]. Disponible sur: http://www.who.int/entity/medicines/services/counterfeit/impact/ImpactF_S/en/
26. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Press Release: Huge amount of fake sex medicines seized in joint international raids [En ligne]. Med. Healthc. Prod. Regul. Agency. 2012 [Consulté le 24 sept 2013]. Disponible sur: <http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON146764>
27. U.S. Food and Drugs Administration (FDA). Drug Safety and Availability - Counterfeit Version of Avastin in U.S. Distribution [En ligne]. US Food Drugs Adm. FDA. 2012 [Consulté le 24 sept 2013]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm291960.htm>
28. Newton PN, Fernández FM, Plançon A, Mildenhall DC, Green MD, Ziyong L, et al. A collaborative epidemiological investigation into the criminal fake artesunate trade in South East Asia. *PLoS Med.* 2008;5:e32.
29. Almuzaini T, Choonara I, Sammons H. Substandard and counterfeit medicines: a systematic review of the literature. *BMJ Open.* 2013;3:e002923.
30. Newton PN, White NJ, Rozendaal JA, Green MD. Murder by fake drugs. *BMJ.* 2002;324:800-801.
31. O'Brien KL, Selanikio JD, Hecdivert C, et al. Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning. *JAMA.* 1998;279:1175-1180.
32. Sengaloundeth S, Green MD, Fernández FM, Manolin O, Phommavong K, Insixiengmay V, et al. A stratified random survey of the proportion of poor quality oral artesunate sold at medicine outlets in the Lao PDR - implications for therapeutic failure and drug resistance. *Malar J.* 2009;8:172.

33. Sproxil-SMS Verification [En ligne]. Sproxil - Prot. Brands Glob. [Consulté le 24 sept 2013]. Disponible sur: <http://sproxil.com/sms-verification.html>
34. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet*. 2004;363:1802-1811.
35. Pirmohamed M, Atuah KN, Dodoo ANO, Winstanley P. Pharmacovigilance in developing countries. *BMJ*. 2007;335:462-462.
36. Kabore L, Millet P, Fofana S, Berdai D, Adam C, Haramburu F. Pharmacovigilance systems in developing countries: an evaluative case study in Burkina Faso. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp*. 2013;36:349-358.
37. Olsson S, Pal SN, Stergachis A, Couper M. Pharmacovigilance activities in 55 low- and middle-income countries: a questionnaire-based analysis. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp*. 2010;33:689-703.
38. Jordan SA, Cunningham DG, Marles RJ. Assessment of herbal medicinal products: challenges, and opportunities to increase the knowledge base for safety assessment. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010;243:198-216.
39. The Uppsala Monitoring Centre. The Uppsala Monitoring Centre -Africa [En ligne]. Upps. Monit. Cent. - Afr. [Consulté le 24 sept 2013]. Disponible sur: <http://www.who-umcafrica.org/>
40. Central Intelligence Agency (CIA). The World Factbook: Laos [En ligne]. Cent. Intell. Agency. [Consulté le 24 sept 2013]. Disponible sur: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/la.html>
41. Messerli P, Heinimann A, Epprecht M, Phonesaly S, Thiraka C, Minot N. Socio-Economic ATLAS of the Lao PDR, an Analysis based on the 2005 Population and Housing Census [En ligne]. Swiss National Center of Competence in Research (NCCR) North-South, University of Bern, Bern and Vientiane: Geographica Bernensia; 2008 [Consulté le 24 sept 2013]. Disponible sur: http://www.laoatlas.net/links/PDF/Socioeconomic_Atlas_LAO_PDR.pdf
42. Hours B, Selim M. Le socialisme de marché au Laos. *Cah D'histoire Soc*. 15:28-31.
43. Stuart Fox M. Politics and reform in Lao PDR, Political economy of development working paper N°1. College of William and Mary, Williamsburg, USA; 2004.
44. Programme des Nations Unies pour le développement (PNUD). Rapports sur le développement humain (RDH) [En ligne]. New-York, USA; 2013 p. 28. Disponible sur: http://hdr.undp.org/en/media/HDR_2013_summary_FR.pdf
45. World Health Organization (WHO). Lao People's Democratic Republic: health profile [En ligne]. [Consulté le 24 sept 2013]. Disponible sur: <http://www.who.int.gate2.inist.fr/gho/countries/lao.pdf>
46. Pottier R. Santé et Société au Laos (1973-1978). Le système de santé lao et ses possibilités de développement : le cas de la zone de santé de Tha Dūa. 2004.
47. Hours B, Selim M. Fonctionnements sociaux dans deux districts sanitaires et deux entreprises pharmaceutiques d'Etat. Mise en œuvre de la politique de santé et de la politique pharmaceutique en RDP Lao dans le contexte de la décentralisation et de changement économique : approche globale du système de santé lao. 1995.
48. Lao Statistical Bureau (LSB), Ministry of Planning and Investment, Lao PDR. Statistical yearbook 2011 [En ligne]. Vientiane Capital, Lao PDR; 2012 [Consulté le 24 sept 2013]. Disponible sur: http://www.nsc.gov.la/images/yearbook/year%20book%202011_final_10_10_2012.pdf
49. World Health Organization, Ministry of Health of Lao PDR. Health Service Delivery profile [En ligne]. 2012 [Consulté le 24 sept 2013]. Disponible sur: http://www.wpro.who.int/countries/lao/policy_brief_health_financing_lao_pdr.pdf

50. Paphassarang C, Tomson G, Choprapawon C, Weerasuriya K. The Lao national drug policy: lessons along the journey. *Lancet*. 1995;345:433-435.
51. Syhakhang L. The quality of private pharmacy services in a province of Lao PDR : perceptions, practices and regulatory enforcements. PhD, Division of International Health (IHCAR), Department of Public Health Sciences. Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. 2002.
52. Keohavong B, Syhakhang L, Sengaloundeth S, Nishimura A, Ito K. Rational use of drugs: prescribing and dispensing practices at public health facilities in Lao PDR. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15:344-347.
53. Phommanivong V, Thongkham K, Deyer G, Rene JP, Barennes H. An assessment of early diagnosis and treatment of malaria by village health volunteers in the Lao PDR. *Malar J*. 2010;9:347.
54. Stenson B, Syhakhang L, Eriksson B, Tomson G. Real world pharmacy: assessing the quality of private pharmacy practice in the Lao People's Democratic Republic. *Soc Sci Med* 1982. 2001;52:393-404.
55. Sihavong A, Lundborg CS, Syhakhang L, Akkhavong K, Tomson G, Wahlström R. Antimicrobial self medication for reproductive tract infections in two provinces in Lao People's Democratic Republic. *Sex Transm Infect*. 2006;82:182-186.
56. Sydara K, Gneunphonsavath S, Wahlström R, Freudenthal S, Houamboun K, Tomson G, et al. Use of traditional medicine in Lao PDR. *Complement Ther Med*. 2005;13:199-205.
57. Libman A, Bouamanivong S, Southavong B, Sydara K, Soejarto DD. Medicinal plants: an important asset to health care in a region of Central Laos. *J Ethnopharmacol*. 2006;106:303-311.
58. Sengaloundeth S, Green MD, Fernández FM, Manolin O, Phommavong K, Insixiengmay V, et al. A stratified random survey of the proportion of poor quality oral artesunate sold at medicine outlets in the Lao PDR - implications for therapeutic failure and drug resistance. *Malar J*. 2009;8:172.
59. Keoluangkhot V, Green MD, Nyadong L, Fernández FM, Mayxay M, Newton PN. Impaired Clinical Response in a Patient with Uncomplicated Falciparum Malaria Who Received Poor-Quality and Underdosed Intramuscular Artemether. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:552-555.
60. Syhakhang L, Freudenthal S, Tomson G, Wahlström R. Knowledge and perceptions of drug quality among drug sellers and consumers in Lao PDR. *Health Policy Plan*. 2004;19:391-401.
61. Sihavong A, Lundborg CS, Syhakhang L, Kounnavong S, Wahlström R, Freudenthal S. Community perceptions and treatment-seeking behaviour regarding reproductive tract infections including sexually transmitted infections in Lao PDR: a qualitative study. *J Biosoc Sci*. 2011;43:285-303.
62. The World Bank. Out-of-pocket spending and health service utilization in Lao P.D.R. : evidence from the Lao expenditure and consumption surveys [En ligne]. 2010 [Consulté le 24 sept 2013]. Disponible sur: http://www-wds.worldbank.org/external/default/WDSContentServer/WDSP/IB/2010/12/22/000356161_20101222022357/Rendered/PDF/585790WP0LECS010BOX353808B01PUBLIC1.pdf
63. Miranda JJ, Kinra S, Casas JP, Davey Smith G, Ebrahim S. Non-communicable diseases in low- and middle-income countries: context, determinants and health policy. *Trop Med Int Heal TM IH*. 2008;13:1225-1234.
64. Ernst E. Risks of herbal medicinal products. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13:767-771.
65. Satyapan N, Patarakitvanit S, Temboonkiet S, Vudhironarit T, Tankaniltert J. Herbal medicine: affecting factors and prevalence of use among Thai population in Bangkok. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet*. 2010;93 Suppl 6:S139-144.

66. Aziz Z, Tey NP. Herbal medicines: prevalence and predictors of use among Malaysian adults. *Complement Ther Med*. 2009;17:44-50.
67. Samojlik I, Mijatović V, Gavarić N, Krstin S, Božin B. Consumers' attitude towards the use and safety of herbal medicines and herbal dietary supplements in Serbia. *Int J Clin Pharm*. 2013
68. Vickers KA, Jolly KB, Greenfield SM. Herbal medicine: women's views, knowledge and interaction with doctors: a qualitative study. *BMC Complement Altern Med*. 2006;6:40.
69. Lao Statistics Bureau. Population Census 2005 [En ligne]. [Consulté le 24 sept 2013]. Disponible sur: http://www.nsc.gov.la/index.php?view=article&catid=7%3Apopulation-a-housing-&id=18%3Apopulation-census-2005&format=pdf&option=com_content&Itemid=19
70. Lao Statistics Bureau. Poverty in Lao PDR [En ligne]. 2008 [Consulté le 29 sept 2013]. Disponible sur: http://www.nsc.gov.la/index.php?view=article&catid=9%3Alecs&id=55%3Apoverity-in-lao-pdr-2008&format=pdf&option=com_content&Itemid=80
71. Dodoo A, Hugman B. Risk perception and communication in sub-Saharan Africa. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp*. 2012;35:1041-1052.
72. Gaudiano MC, Di Maggio A, Cocchieri E, Antoniella E, Bertocchi P, Alimonti S, et al. Medicines informal market in Congo, Burundi and Angola: counterfeit and sub-standard antimalarials. *Malar J*. 2007;6:22.
73. Newton PN, Hampton CY, Alter-Hall K, Teerwarakulpana T, Prakongpan S, Ruangveerayuth R, et al. Characterization of « Yaa Chud » Medicine on the Thailand-Myanmar border: selecting for drug-resistant malaria and threatening public health. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79:662-669.
74. Hallgren KA. Computing Inter-Rater Reliability for Observational Data: An Overview and Tutorial. *Tutorials Quant Methods Psychol*. 2012;8:23-34.
75. Byrt T, Bishop J, Carlin JB. Bias, prevalence and kappa. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:423-429.
76. Sim J, Wright CC. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phys Ther*. 2005;85:257-268.
77. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159-174.
78. US National Library of Medicine, National Institute of Health, Health and Human Services. DailyMed: Product Identification [En ligne]. *Dly. Med Curr. Medicat. Inf*. [Consulté le 24 sept 2013]. Disponible sur: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/prdsearch.cfm>
79. US National Library of Medicines, National Institutes of Health. Pillbox - prototype pill identification system [En ligne]. *Pillbox Rapid Identif. Reliab. Inf*. 2013 [Consulté le 24 sept 2013]. Disponible sur: <http://pillbox.nlm.nih.gov/>

Médicaments et Santé Publique au Laos

Si l'accessibilité aux médicaments dans les pays en développement s'est améliorée ces dernières années, l'usage approprié des médicaments de bonne qualité reste un facteur déterminant de l'amélioration de la Santé Publique.

L'étude en population générale que nous avons menée au Laos a mis en évidence un faible niveau de perception des risques associés à l'usage des médicaments, en particulier dans les régions les plus éloignées des agglomérations.

Par ailleurs, l'exploration de l'utilisation, des effets bénéfiques et des risques associés à l'usage des médicaments, essentielle dans la démarche d'information et d'éducation de la population, n'est pas toujours aisée quand les médicaments pris ne sont pas identifiables. C'est pourquoi, nous avons développé un outil d'identification visuelle des médicaments à partir d'une pharmacothèque.

L'ensemble de ces travaux devrait aider à améliorer les connaissances concernant l'utilisation et les effets des médicaments au Laos et à développer des stratégies pour contribuer à leur bon usage.

Mots-Clés : Laos, Santé Publique, pays en développement, population, perception des risques, médicaments, outil d'identification visuelle, pharmacothèque

Medicines and Public Health in Laos

While medicines have been made available in all but the most remote areas in developing countries over the past years, the appropriate use of good quality medicines remains a key factor towards Public Health improvement.

The population-based study that we performed in Laos has highlighted a low level of awareness about risks induced by medicines use, in particular in the more remote areas.

Whereas investigations of use, benefits and risks of medicines are essential for the process of information and education of the population, they are not easy to perform when medicines cannot be identified. That is the reason why we have developed a visual identification tool of medicines, based on a medicine collection.

This work should help improving the knowledge related to the use and the effects of medicines in Laos, and developing strategies towards their appropriate use.

Key-words: Laos, Developing countries, Public Health, population, risk perception, medicines, visual identification tool, medicine collection

DIRECTEUR DE THESE : Pr Anne ROUSSIN

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE

Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées 'Innovation Pharmaceutique et Recherche'

INTITULE ET ADRESSE DU LABORATOIRE : INSERM UMR 1027-Equipe 6. Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, 37 Allées Jules Guesde, 31000 Toulouse.