

Guide opérationnel

pour les Programmes nationaux de lutte contre la tuberculose

**Sur l'introduction et l'utilisation des associations à doses fixes de médicaments
antituberculeux**

Organisation mondiale de la Santé 2002

**Guide opérationnel pour les Programmes nationaux de lutte
contre la tuberculose sur l'introduction et l'utilisation des
associations à doses fixes de médicaments antituberculeux**

Groupe de rédaction

S. Phanouvong¹
H. Vrakking²
L. Blanc³
E. Wondemagegnehu⁴
T. Moore⁵
L. Rågo⁶
J. Mboussa⁷
P. Norval⁸
R. Matji⁹

¹ Responsable technique, Point focal pour l'Accès aux Médicaments antituberculeux de Qualité, Département des Médicaments essentiels et des Politiques pharmaceutiques et Département Halte à la Tuberculose, OMS

² Responsable technique, Ligue antituberculeuse des Pays-Bas (KNCV), La Haye, Pays-Bas

³ Responsable médical, Stratégie et Opérations pour la Tuberculose, Département Halte à la Tuberculose, OMS

⁴ Responsable technique, Département des Médicaments essentiels et des Politiques pharmaceutiques, OMS

⁵ Associé de Programme, Management Sciences for Health et Département Halte à la Tuberculose, Dispositif mondial de financement des médicaments antituberculeux, OMS

⁶ Coordinateur d'équipe, Assurance Qualité et Innocuité : Médicaments, Département des Médicaments essentiels et des Politiques pharmaceutiques, OMS

⁷ Directeur, Programme antituberculeux, Brazzaville, Congo

⁸ Expert en tuberculose, ministère de la Santé, France

⁹ Responsable, Programme National de Lutte contre la Tuberculose, Afrique du Sud

Remerciements

Il convient de faire mention des personnes suivantes qui ont prêté leur concours à l'examen du manuscrit :

B. Blomberg (Université de Bergen/Centre pour la Santé internationale, Norvège), R. Day (Ministère de la Santé/Programme national de lutte contre la tuberculose, Indonésie), P. Evans (Dispositif mondial de financement des médicaments antituberculeux), M. Everard (OMS/Département des Médicaments essentiels et des Politiques pharmaceutiques), J. Gravendeel (Ligue des Pays-Bas contre la Lèpre), H.V. Hogerzeil (OMS/Département des Médicaments essentiels et des Politiques pharmaceutiques), D. Kibuga (OMS/Bureau régional pour l'Afrique), R. O. Laing (Université de Boston/Ecole de Santé publique, Etats-Unis), F. Loprang (Consultant national en Tuberculose à l'OMS, Indonésie), S. Ottami (OMS/Département Halte à la Tuberculose), M. Raviglione (OMS/Département Halte à la Tuberculose), V. Reggi (OMS/Département des Médicaments essentiels et des Politiques pharmaceutiques), G. Roscigno (Alliance mondiale pour le Développement de Médicaments antituberculeux), L. S. Slamet (Ministère de la Santé, Indonésie), I. Smith (OMS/Halte à la Tuberculose et Dispositif mondial de financement des médicaments antituberculeux), Y. Tailor (Banque mondiale/Développement humain/Politiques opérationnelles et Service de pays, Etats-Unis), Y. Uchiyama (OMS/Halte à la Tuberculose), A. Zagorskiy (Management Sciences for Health/Coordination de Programme de Pays).

La première version de ce guide a été préparée par S. Phanouvong (OMS/Département des Médicaments essentiels et des Politiques pharmaceutiques et Département Halte à la Tuberculose) et les graphiques de couverture par T. Moran (OMS/Département Halte à la Tuberculose). La maquette originale a été faite par E. Murray (OMS/Département des Médicaments essentiels et des Politiques pharmaceutiques).

Sommaire

LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS.....	6
PRÉFACE.....	7
POINTS SAILLANTS.....	9
1. INTRODUCTION	11
1.1 But et objectifs	11
1.2 Contenu de ce guide.....	12
1.3 Données générales et justification	12
2. CONDITIONS PROGRAMMATIQUES ET GESTIONNAIRES LIÉES A L'UTILISATION DES ADF	14
2.1 Stratégie DOTS	14
2.1.1 Obstacles entravant la lutte antituberculeuse.....	15
2.1.2 Pourquoi passer aux ADF ?	16
2.1.3 ADF et effets indésirables.....	17
2.1.4 Traitement sous supervision directe et ADF.....	18
2.2 Formulations des ADF dans la Liste modèle des Médicaments essentiels de l'OMS18	
2.3 Schémas thérapeutiques utilisant des ADF.....	18
2.4 Justification du schéma posologique et de la présentation	22
3. GESTION DES MÉDICAMENTS ADF.....	25
3.1 Choix des produits	26
3.2 Achat/passation de marché	26
3.2.1 Quantification des besoins en médicaments	27
3.2.2 Méthodes de passation de marché et sélection des fournisseurs.....	35
3.2.3 Passation de marché et assurance de qualité.....	36
3.2.4 Spécifications minimales du produit, conditionnement et étiquetage devant être spécifiés dans le contrat	37
3.3 Distribution et emmagasinage.....	38
3.4 Utilisation rationnelle des médicaments antituberculeux	40
3.5 Système de notification des problèmes liés aux médicaments	40
3.6 Suivi et évaluation.....	40
3.7 Liste de vérification récapitulative pour une bonne gestion des médicaments antituberculeux.....	41
4. VÉRIFIER LA QUALITÉ DES ADF	43

4.1 Adjonction d'un système d'assurance de qualité au Programme national de lutte contre la tuberculose	43
4.1.1 Assurance de qualité quand il existe une organisation de réglementation pharmaceutique	43
4.1.2 Assurance de qualité quand il n'existe pas d'organisation de réglementation pharmaceutique	44
4.2 Données sur la biodisponibilité et la bioéquivalence (interchangeabilité)	46
4.3 Test de laboratoire.....	47
4.4 Programme de Certification de l'OMS	47
4.5 Faciliter l'enregistrement des médicaments.....	48
5. COMMENT INTRODUIRE ET ADOPTER UN SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE AVEC DES ADF À 4 MÉDICAMENTS/ADF À 2 MÉDICAMENTS : PLANIFIER ET METTRE EN ŒUVRE UN « SCÉNARIO »	49
5.1 Le défi	49
5.2 Planification	50
5.3 La démarche.....	51
5.3.1 Phase décisionnelle	51
5.3.2 Préparation	52
5.3.3 Mise en œuvre initiale.....	53
5.3.4 Mise en œuvre intégrale.....	55
ANNEXE 1. GLOSSAIRE ET UTILISATION DES TERMES.....	56
ANNEXE 2. PROGRAMME DE CERTIFICATION DE L'OMS – MODÈLE DE CERTIFICAT D'UN PRODUIT PHARMACEUTIQUE	62
ANNEXE 3. CERTIFICAT OMS DE LOT DE PRODUIT PHARMACEUTIQUE	
ANNEXE 4. EXEMPLE D'UN FORMULAIRE DE COMMANDE DE PRODUITS ANTITUBERCULEUX POUR LES FORMATIONS SANITAIRES	
ANNEXE 5. ÉTAPES DE LA QUANTIFICATION DE MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX EN UTILISANT UNE INFORMATION BASÉE SUR LA CONSOMMATION	
ANNEXE 6. LECTURES RECOMMANDÉES	
DEMANDE DE FEED-BACK SUR LE GUIDE	

Note : voir l'intérieur de la page au verso pour « Le scénario pour l'adoption d'un schéma thérapeutique avec ADF à 4 médicaments/ADF à 2 médicaments » un exemple de planification sur tableur.

LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

ADF	Associations à doses fixes
AQ	Assurance de la qualité
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CCD	Chimiothérapie de courte durée
DCI	Dénomination commune internationale
DOT	Traitement sous supervision directe
DOTS	Stratégie recommandée au plan international pour la lutte contre la tuberculose
E	Ethambutol
EDM	Département des Médicaments essentiels et des Politiques pharmaceutiques/OMS
GDF	Dispositif mondial de financement des médicaments antituberculeux
H	Isoniazide
IPA	Ingrédient pharmaceutique actif
KNCV	Ligue antituberculeuse des Pays-Bas
MDR-TB	Tuberculose multirésistante aux antibiotiques
MS	Ministère de la Santé
MSH	Management Sciences for Health
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ONG	Organisation non gouvernementale
PEPS	Premier entré, premier sorti
PPPS	Premier périmé, premier sorti
PNA	Pharmacies nationales d'approvisionnement
PNLT	Programme national de lutte contre la tuberculose
R	Rifampicine
S	Streptomycine
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
STB	Département Halte à la Tuberculose/OMS
TB/VIH	Infection simultanée par le bacille tuberculeux et VIH
UNICEF	Fonds des Nations Unies pour l'Enfance
UNION	Union internationale contre la Tuberculose et les Maladies respiratoires
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
Z	Pyrazinamide

PRÉFACE

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommande, depuis 1994, la stratégie DOTS, stratégie recommandée au plan international pour lutter contre la tuberculose reconnue comme ayant le meilleur rapport coût-efficacité pour mener la lutte. De nos jours, les 148 pays qui ont adopté DOTS renforcent leurs interventions dans le but d'atteindre les objectifs fixés, pour 2005, par l'Assemblée mondiale de la Santé : dépister 70% des cas infectieux à frottis d'expectoration positif et guérir au moins 85% de ces cas. Les schémas chimiothérapeutiques de courte durée sont la pierre angulaire de la stratégie DOTS, jugés hautement efficaces par les essais cliniques s'ils sont employés dans de bonnes conditions de prise en charge des cas, notamment l'observation directe des patients au moment de la prise des médicaments administrés avec la posologie correcte et pour la période indiquée.

Un des plus grands obstacles auxquels se heurtent les Programmes de lutte contre la tuberculose consiste à vérifier que les personnes atteintes de tuberculose observent le traitement complet. En effet, il est de toute première importance d'observer directement le traitement pour vérifier que le patient continue le traitement même lorsque les symptômes semblent en voie de disparition suivant les premières semaines de la chimiothérapie. Le risque est le suivant : des patients non informés (et même des médecins négligents et guère informés) peuvent modifier le schéma thérapeutique, supprimant un ou plusieurs médicaments dont ils pensent qu'ils ne sont plus nécessaires et provoquant ainsi l'échec du traitement ou la rechute. C'est ainsi que certains de ces patients développent une résistance antimicrobienne à un ou plusieurs médicaments. Des souches de mycobactéries risquent ainsi de se propager dans une communauté donnant lieu aux flambées de cas bien connues de la tuberculose multirésistante aux antibiotiques (MDR-TB) qui afflige de nombreuses parties du monde.

Diverses stratégies peuvent être utilisées pour enrayer une telle propagation. La première consiste à mettre en place de bons systèmes et services de soins de santé vérifiant que les patients atteints de tuberculose sont pleinement informés, soignés, protégés et suivis tout au long des six à huit mois du traitement qu'il faut observer pour guérir la maladie. D'autres moyens sont à notre disposition pour vérifier que les médicaments sont utilisés correctement, notamment les associations médicamenteuses à doses fixes (ADF). En effet, grâce aux progrès réalisés récemment dans le domaine de la pharmacologie, il est possible à présent de fabriquer des comprimés d'associations de qualité renfermant jusqu'à quatre principes actifs et fournir ainsi dans un seul comprimé les 2, 3 ou 4 médicaments essentiels, de première intention, avec les posologies correctes, garantissant donc une adoption facile des schémas thérapeutiques recommandés par l'OMS. L'OMS et l'Union internationale contre la Tuberculose et les Maladies respiratoires (UNION) recommandent d'utiliser les ADF pour prévenir la monothérapie et réduire le risque de résistance aux médicaments.

Il existe d'autres avantages liés à l'utilisation des ADF que la seule prévention de la résistance aux médicaments. En effet, les ADF simplifient l'administration des médicaments en réduisant le nombre de comprimés qu'un patient prend chaque jour et en diminuant le risque de prescription incorrecte. Il est bien plus simple d'expliquer aux patients qu'ils doivent prendre quatre comprimés de la même forme et de la même couleur plutôt qu'un ensemble de comprimés avec

des formes, couleurs et tailles différentes. Les ADF sont également plus simples pour les mères et autres personnes qui soignent les enfants puisque le risque de se tromper est moindre. Enfin, l'acquisition de médicaments, avec tous ses volets (gestion de stock, expédition, distribution), est, elle aussi, simplifiée par les ADF. C'est la raison pour laquelle l'OMS a ajouté les ADF pour la tuberculose dans sa Liste modèle des Médicaments essentiels et recommande ses associations aux Programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (PNLT).

Actuellement, un grand nombre de PNLТ utilisent des ADF de deux médicaments, certains des ADF à 3 médicaments et quelques-uns ont commencé à utiliser les ADF à 4 médicaments. Par contre, d'autres PNLТ ont hésité à utiliser ces associations car ils se sont préoccupés du coût et de la qualité, surtout la biodisponibilité de la rifampicine. De plus, par le passé, l'enregistrement des médicaments et autres obstacles réglementaires ont fait qu'il était parfois difficile, pour les responsables des PNLТ, d'introduire des ADF dans leurs programmes. Autant de barrières qu'on a su lever et, à présent, les ADF à 2, 3 et 4 médicaments de haute qualité et à faible coût sont largement disponibles. Aussi, l'OMS a-t-elle mis au point le présent guide pour faciliter l'adoption des ADF dans le cadre des PNLТ. Le guide se veut un outil aidant les responsables des PNLТ à comprendre le bien-fondé de l'utilisation des ADF, à vérifier la biodisponibilité des principes actifs, à prendre connaissance des divers mécanismes d'achat et réglementations afférentes et enfin, de passer aisément des schémas thérapeutiques avec un seul médicament à ceux utilisant les ADF. Les ADF sont des outils importants pour continuer à améliorer la qualité des soins dispensés au malade tuberculeux et accélérer l'expansion de DOTS afin d'atteindre les buts du programme mondial de lutte contre la tuberculose pour 2005. Un tel outil a été demandé par les responsables des PNLТ et tous ceux soignant les personnes atteintes de tuberculose, et il aidera à vérifier que les ADF sont utilisées souvent et efficacement.

Dr J.W. Lee
Directeur

Département Halte à la Tuberculose, Organisation mondiale de la Santé

POINTS SAILLANTS

Ce document vise à promouvoir l'utilisation des associations à doses fixes de médicaments (ADF) antituberculeux. Il est destiné aux responsables des Programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (PNLT) afin qu'ils puissent prendre les bonnes décisions en matière de politiques et planifier l'introduction des ADF à 2, 3 et 4 médicaments.

Les décideurs, ceux chargés de formuler les politiques et tout particulièrement les responsables des PNLT, pourront étudier ce guide avant de prendre une décision concernant la gestion du programme ou des médicaments afin de mieux planifier l'introduction des ADF. Tel est notamment le cas pour un pays qui n'a jamais utilisé des ADF à 2, 3 ou 4 médicaments.

Cette publication apporte des directives faciles à suivre sur divers aspects afférents au programme, à la gestion, à la qualité et à la réglementation avec, à l'appui, des approches pratiques facilitant l'utilisation des ADF dans le cadre d'un Programme de lutte contre la tuberculose. Ce guide n'est pas de nature prescriptive et ne vise pas à remplacer les normes et conditions existantes dans les pays mettant en œuvre de manière réussie la stratégie DOTS (traitement sous supervision directe, chimiothérapie de courte durée). Des approches autres que celles précisées dans ce guide peuvent être tout aussi acceptables et aisément applicables. Il incombe au responsable du PNLT et aux principales parties intéressées de choisir l'approche qui convient le mieux dans leur contexte national et local pour introduire les ADF. Les ADF doivent être vues comme un volet de la mise en œuvre générale de la stratégie DOTS et ne devraient jamais être prises comme un moyen de substitution.

Les décideurs et les responsables de Programmes nationaux de lutte contre la tuberculose qui ont décidé d'utiliser les ADF devraient se donner une stratégie bien claire et un plan détaillé pour remplacer les formulations à un seul médicament par les ADF. La mise en œuvre doit être introduite avec soin et, le cas échéant, étendue progressivement à plus grande échelle.

Les organisations nationales de réglementation pharmaceutique et les responsables des PNLT doivent vérifier que tous les médicaments antituberculeux, dont les ADF, répondent aux normes acceptables de qualité, d'innocuité et d'efficacité et qu'ils sont accessibles à la population entière. Il convient d'utiliser rationnellement les médicaments antituberculeux conformément aux directives actuelles de traitement normalisé aux fins d'assurer une prise en charge efficace dans les secteurs public et privé. Il est de toute première importance que les responsables des PNLT vérifient que tous les patients atteints de tuberculose ont un accès ininterrompu aux médicaments antituberculeux et que les bons médicaments, en bonne quantité et avec la posologie correcte, sont distribués au bon patient, au bon moment.

Il n'est pas toujours facile pour les pouvoirs réglementaires et les responsables des PNLT d'assurer la qualité des ADF fabriquées localement ou importées car, souvent, ils ne disposent pas de la capacité technique et des ressources nécessaires à cette fin. Dans un tel cas, pour les ADF importées, les responsables devront se fier à l'information sur la qualité provenant de l'organisation de réglementation du pays exportateur. Quant aux produits fabriqués localement, les responsables doivent mettre sur pied leur propre système d'assurance de qualité et demander que les fournisseurs leur remettent les documents relatifs à la qualité décrits dans le Système

Guide opérationnel pour les Programmes nationaux de lutte contre la tuberculose
sur l'introduction et l'utilisation des ADF

OMS de Certification sur la Qualité des Produits pharmaceutiques faisant l'objet du Commerce international.

INTRODUCTION

But et objectifs

Ce guide a pour but de faciliter la mise en œuvre de la stratégie DOTS de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Le but mondial de lutte antituberculeuse, tel que défini en 2000 par l'Assemblée mondiale de la Santé, consiste à dépister 70% de tous les cas à frottis positif et de guérir 85% de ces cas d'ici 2005. La recommandation de l'OMS et de l'Union internationale contre la Tuberculose et les Maladies respiratoires (UNION) ainsi que de leurs partenaires, concernant l'introduction et l'utilisation des formulations ADF de médicaments essentiels antituberculeux, entre dans le cadre de la stratégie DOTS élargie encourageant une lutte antituberculeuse efficace. Ce guide a pour objectif de guider les responsables des Programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (PNLT) et leur personnel, y compris les organisations de mise en œuvre de la stratégie DOTS, les responsables/personnels chargés de l'acquisition des médicaments aux différents niveaux (national, régional, local), les prestataires DOT et les organisations de réglementation pharmaceutique lors de la prise de décisions et de la planification de l'introduction des ADF dans leurs programmes antituberculeux.

Les objectifs spécifiques de ce guide sont les suivants :

- expliquer les raisons et se prononcer en faveur de l'utilisation des ADF dans le cadre de l'expansion de la stratégie DOTS ;
- promouvoir les ADF normalisées qui sont recommandées par l'OMS, notamment les ADF à 4 médicaments introduites récemment dans la Liste modèle des Médicaments essentiels de l'OMS afin de faciliter l'utilisation des schémas thérapeutiques normalisés recommandés par l'OMS ;
- sensibiliser les responsables des PNLT et les organisations de réglementation pharmaceutique quant à l'importance de la biodisponibilité et du contrôle de qualité des ADF contenant de la rifampicine au niveau de leur acquisition, à savoir une bonne gestion des médicaments ;
- fournir des directives étayant une planification adéquate et l'introduction bien organisée des ADF à 4 médicaments/2 médicaments, partant d'une petite échelle et allant en s'agrandissant progressivement ; et
- renforcer les contacts entre les responsables des PNLT et les organisations de réglementation pharmaceutique afin de traiter les questions relevant de l'enregistrement des ADF et autres aspects réglementaires.

Ce guide se destine également aux responsables des Programmes nationaux de lutte contre la tuberculose dans tous les pays qui commencent à adopter la stratégie DOTS et qui ont donc besoin d'un système efficace de gestion de l'approvisionnement en médicaments. En effet, la stratégie intégrale de lutte antituberculeuse peut être entravée par l'utilisation de médicaments antituberculeux de mauvaise qualité, des estimations incorrectes sur les besoins en médicaments, le manque de financement adéquat, des livraisons tardives, une mauvaise gestion de la

distribution et du stockage des médicaments ainsi que par une utilisation incorrecte des médicaments antituberculeux.

1.2 Contenu de ce guide

Ce guide comprend six principales sections (voir Encadré 1). L'introduction traite des objectifs du guide et des aspects généraux dont il faudra tenir compte lors de l'introduction des ADF. Elle présente également les données générales et la justification de l'utilisation des ADF dans la lutte antituberculeuse. La seconde section passe en revue les conditions programmatiques et gestionnaires dont devront tenir compte les ministères de la Santé et les responsables des PNLT avant de prendre certaines décisions, sur le plan des politiques, liées à l'introduction des ADF. Cette section souligne une fois de plus qu'il est urgent d'accélérer l'expansion de la stratégie DOTS pour combattre l'épidémie de la tuberculose. Elle décrit également les ADF recommandées par l'OMS pour le traitement primaire de la tuberculose, les différentes catégories de traitement et les protocoles respectifs. La troisième section traite des questions liées à la gestion des médicaments, notamment les posologies, la quantification des besoins en médicaments, les achats/appels d'offres ainsi que la gestion et la distribution des stocks. La quatrième section est une source d'information utile sur les questions réglementaires et elle avance des approches que pourront utiliser les responsables des PNLT et des organisations de réglementation pharmaceutique en ce qui concerne le contrôle de qualité et la biodisponibilité/bioéquivalence des ADF, notamment les ADF contenant de la rifampicine. La cinquième section montre comment on peut introduire et modifier progressivement l'approche pour adopter le schéma thérapeutique des ADF à 4 médicaments/ADF à 2 médicaments. Une telle introduction demande une bonne planification et un cas de figure est présenté pour l'adoption d'un schéma thérapeutique avec des ADF à 4 médicaments. La dernière section comprend des annexes avec une documentation pertinente dont il est question dans le texte principal.

Encadré 1. Principales sections

- Introduction : but et objectifs du guide, données générales et justification de l'utilisation des ADF
- Questions programmatiques et gestionnaires
- Gestion de l'approvisionnement en médicaments
- Biodisponibilité/bioéquivalence de la qualité et conditions réglementaires

1.3 Données générales et justification

Chaque année, la tuberculose fait presque deux millions de victimes. Au regard de l'accès limité à des services de santé adéquats dans de nombreux pays, notamment aux médicaments essentiels, de la propagation du virus de l'immunodéficience humaine/syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH/SIDA) et de l'apparition de la tuberculose multirésistante aux médicaments (MDR-TB), il est de toute première importance de renforcer les mesures nécessaires pour combattre les conséquences toujours plus graves de la tuberculose. Si une telle lutte n'est pas menée, de sept à huit millions de personnes contracteront chaque année une tuberculose active. Les coûts économiques de cette maladie sont extrêmement élevés et c'est le pauvre qui est le plus affecté.

L'impact socioéconomique de la maladie est plus prononcé chez les adultes dans leurs années les plus productives, puisque les trois quarts des nouveaux cas de tuberculose qui se présentent chaque année touchent des personnes âgées entre 15 et 54 ans. Ce sont les pauvres et les marginalisés dans le monde en développement qui sont le plus affligés : 95% de tous les cas de tuberculose et 98% des décès dus à la tuberculose surviennent dans des pays aux ressources modiques.

Nul doute, il est capital d'élargir et de maintenir l'accès régulier à un traitement antituberculeux efficace pour pouvoir guérir la maladie et éviter la résistance aux médicaments. L'Initiative Halte à la Tuberculose met en avant l'extension de la stratégie DOTS pour combattre l'épidémie de la tuberculose. DOTS est un ensemble de cinq composantes (voir Encadré 2 et section 2) qui est reconnu à l'échelle internationale comme étant l'intervention la plus efficace pour prévenir et lutter contre la tuberculose.

S'ils se lancent sans délai, les schémas chimiothérapeutiques normalisés de courte durée entrant dans la stratégie DOTS peuvent avoir un effet très important sur la morbidité et la mortalité imputables à la tuberculose. Depuis 1994, et surtout depuis 1998, l'OMS et l'UNION recommandent de remplacer les schémas thérapeutiques avec un médicament unique pour le traitement de la tuberculose primaire par des associations à doses fixes. On encourage, pour la phase accélérée de DOTS, d'utiliser les associations à 3 et 4 principes actifs recommandés par l'OMS. Les avantages éventuels de l'utilisation des ADF pour traiter la tuberculose sont les suivants :

- simplicité du traitement, d'où moins d'erreurs de prescription ;
- meilleures acceptation et observance du traitement de la part du patient, d'où un risque moindre des erreurs en médicaments par méprise ;
- meilleure observance du traitement normalisé et correct par l'agent de santé ;
- meilleure gestion des médicaments parce que les commandes, l'approvisionnement et la manutention et la distribution des médicaments sont simplifiés aux niveaux différents du PNLT lorsqu'on utilise des associations avec moins de produits à commander, à livrer et à conserver (avec une seule date de péremption) ;
- risque moindre de mauvaise utilisation de médicaments isolés et d'apparition de tuberculose résistante aux médicaments suite à l'utilisation réduite de la monothérapie.

Ce guide a été élaboré en fonction des recommandations faites lors de diverses réunions et consultations d'experts en matière de traitement de la tuberculose, de responsables du PNLT, de chercheurs, universitaires, organisations de réglementation pharmaceutique et autres parties concernées.

2. CONDITIONS PROGRAMMATIQUES ET GESTIONNAIRES LIÉES À L'UTILISATION DES ADF

Par le passé, les schémas thérapeutiques et les formulations de médicaments antituberculeux ont souvent changé en réponse à de nouvelles recherches et circonstances dans la lutte antituberculeuse. L'introduction de la rifampicine dans les années 70 a permis de réduire la durée du schéma thérapeutique, le faisant passer de 12–18 mois à 6–8 mois (chimiothérapie de courte durée : CCD). Dans les années 90, la CCD a été adoptée dans le monde entier conjointement avec la stratégie DOTS. Récemment, la majorité des pays utilisant la stratégie DOTS ont remplacé les comprimés isolés de rifampicine et d'isoniazide par des associations de médicaments (ADF à 2 médicaments [RH]), tel que recommandé par l'OMS et l'UNION depuis 1994. Depuis le début des années 90, un grand nombre des pays connaissant une prévalence élevée du VIH ont remplacé la thioacétazone par de l'éthambutol ou de la rifampicine lors de la phase d'entretien et certains pays sont également passés d'un protocole de traitement quotidien à un protocole intermittent. La Liste modèle de Médicaments essentiels de l'OMS de 1997 recommande d'utiliser 150 mg de rifampicine + 75 mg d'isoniazide (R150 mg + H75 mg) au lieu de la formule recommandée auparavant, 150 mg de rifampicine + 100 mg d'isoniazide (R150 mg + H100 mg) et 400 mg de pyrazinamide (Z400 mg) au lieu de 500 mg de pyrazinamide (Z500 mg). Tous ces changements ont été portés aux directives et à la formation et sont adoptés au niveau local, d'où une plus grande efficacité de DOTS.

Depuis 1999, les ADF de 4 médicaments ont été proposées pour la phase initiale de traitement des patients des catégories 1 et 2. A présent, la disponibilité sur le marché international, la qualité et le prix ne représentent plus un obstacle. Si l'on tient compte de ces avantages, à savoir prescription plus simple, risque moindre de choisir des souches résistantes, et meilleure observance du patient et meilleure acceptation de l'agent de santé, tout laisse à penser que les ADF de 4 médicaments deviendront la formulation type des schémas thérapeutiques antituberculeux dans un avenir très proche.

2.1 Stratégie DOTS

Les services publics nécessaires pour combattre la tuberculose fondés sur le diagnostic et le traitement des cas infectieux et utilisant des outils essentiels de prise en charge ont été formulés et compilés aux termes de la stratégie DOTS. Depuis le début des années 90, DOTS a été recommandé comme stratégie mondiale (voir Encadré 2).

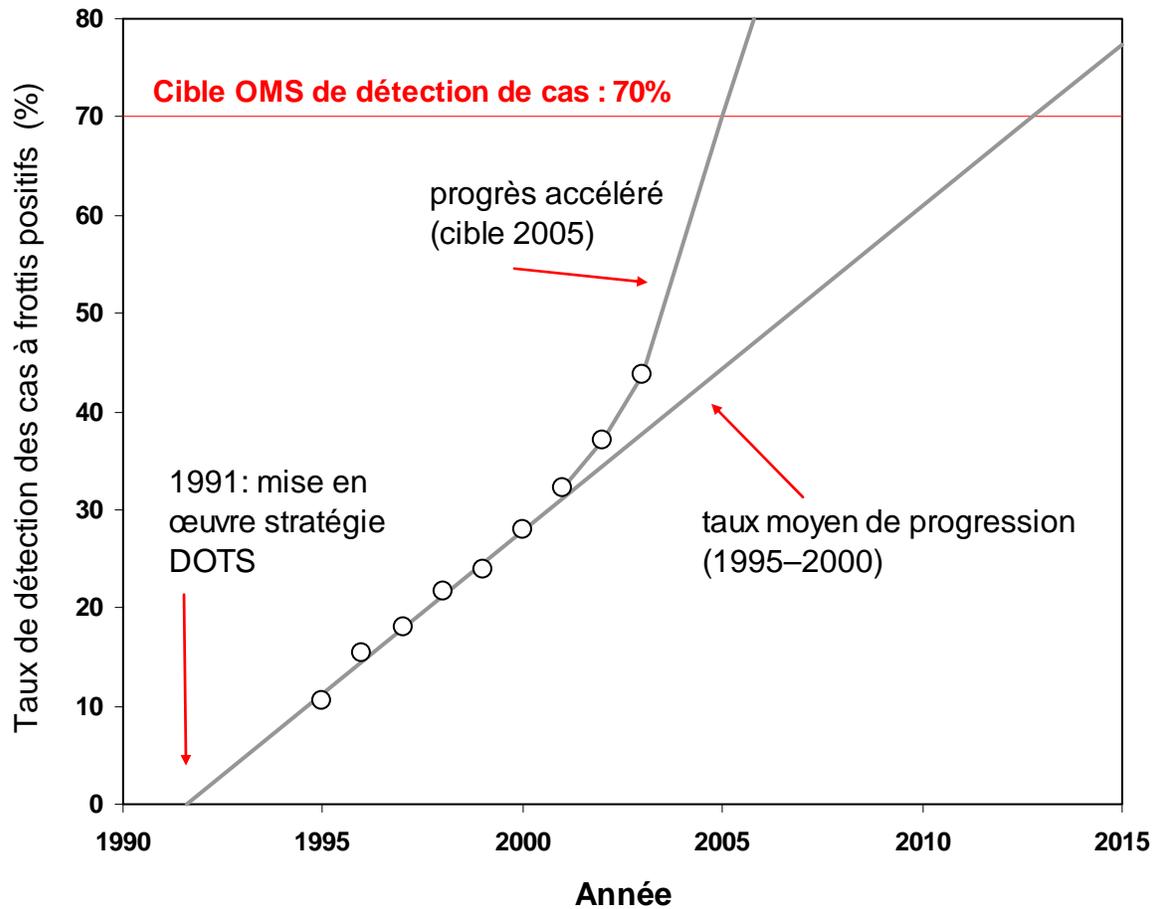
Encadré 2. Volets de la stratégie DOTS

- Engagement politique durable
- Accès à l'examen microscopique des frottis d'expectoration
- Chimiothérapie normalisée de courte durée pour tous les cas de tuberculose dans de bonnes conditions de prise en charge y compris sous traitement et observation directe
- Approvisionnement régulier et ininterrompu en médicaments de qualité assurée
- Système de surveillance et de notification permettant l'évaluation du programme

2.1.1 Obstacles entravant la lutte antituberculeuse

Même si les principes DOTS ont été acceptés partout, un grand nombre de pays n'ont pas réussi à étendre DOTS aussi rapidement que nécessaire et n'ont pas pu atteindre l'objectif mondial de l'année 2000, à savoir dépistage de 70% des cas infectieux et guérison de 85% des cas dépistés. Le Comité ad hoc de l'Epidémie tuberculeuse, qui s'est réuni à Londres en 1998, a retenu le manque d'engagement politique, l'utilisation insuffisante et inefficace des ressources financières, le manque de développement des ressources humaines, la désorganisation du système de santé et des capacités de gestion, la qualité inadéquate et l'approvisionnement irrégulier des médicaments antituberculeux ainsi que le manque d'information comme les principaux obstacles qui se sont mis en travers de l'expansion rapide. Pourtant, le nombre de pays adoptant DOTS a nettement augmenté ces 10 dernières années, passant de 10 en 1990 à 148 (sur les 192 Etats Membres de l'OMS) à l'heure actuelle, mais à la fin de 2000, on notifiait 27% seulement des personnes avec tuberculose pulmonaire infectieuse couvertes par les programmes DOTS. Normalement, l'objectif mondial de dépistage et de traitement de 70% des cas à l'échelle mondiale ne sera atteint qu'en 2013, au vu des activités actuelles de lutte contre la tuberculose (voir Fig. 1). Si l'on arrive à accélérer l'expansion DOTS pour atteindre le but d'ici 2005 – but auquel se sont engagés tous les pays aux termes de la Déclaration d'Amsterdam en mars 2000 – on arrivera à avoir un profond impact sur le plan santé et socioéconomique, sauvant 18 millions de vies d'ici l'an 2010 et prévenant 48 millions de nouveaux cas d'ici 2020 dans les 22 pays où la charge est la plus élevée. Ce plan d'expansion accélérée de DOTS permettra également d'atténuer les conséquences du VIH/SIDA et de réduire la prévalence de la résistance aux médicaments. Le plan accéléré vise à élargir l'accès au traitement par médicaments et aux soins. Il cherche à mobiliser la société, à renforcer les capacités et à étendre la couverture de la population par DOTS.

Figure 1. Etat d'avancement vers les objectifs de la lutte antituberculeuse



Source : *Lutte mondiale contre la Tuberculose*. Rapport OMS 2002. WHO/CDS/TB/2002.295

2.1.2 Pourquoi passer aux ADF ?

L'emploi des ADF à 2, 3 et 4 médicaments ne remplace pas la prise en charge correcte des cas ainsi que le traitement sous supervision directe (DOT), garantissant l'observance du traitement et, en fin de compte, la guérison du patient.

Dans certains pays, l'emploi de comprimés ADF à 4 médicaments n'est peut-être pas (encore) permis par les pouvoirs réglementaires pour diverses raisons, à savoir qu'ils ne sont pas encore enregistrés ou autorisés aux fins de commercialisation.

Outre les avantages éventuels susmentionnés (section 1.3), les comprimés ADF accéléreront nettement l'expansion DOTS de plusieurs manières :

- il n'existera plus de monothérapie avec un seul médicament ou un nombre insuffisant de médicaments isolés différents et, partant, on risque moins de voir se développer des souches résistantes de tuberculose ;
- le schéma thérapeutique ADF à 4 médicaments réduit le risque d'échec de traitement et de récurrence ;
- les patients doivent prendre un nombre moindre de comprimés, d'où une meilleure observance ;
- avec un nombre moindre de comprimés, la supervision de la prise de médicament est plus facile, diminuant très nettement la charge de travail et les éventuelles erreurs de prescription des agents de santé administrant DOTS ;
- la commande de médicaments, le stockage et le contrôle des stocks seront plus simples et prendront moins de temps tout en réduisant par ailleurs les risques d'erreur (puisque'il existe un nombre moindre de produits ayant la même date de péremption) ;
- sous l'angle de la gestion de programme, le calcul des besoins en médicaments, l'acquisition, la distribution et le stockage seront simplifiés et, dans certains cas, moins chers (puisque'il faudra moins de volume et de capacité de stockage) ;
- il sera plus facile d'ajuster les doses en fonction du poids corporel (voir Tableaux 4 et 5).

2.1.3 ADF et effets indésirables

Les effets indésirables ou réactions adverses aux médicaments ne sont pas plus courants avec l'utilisation des ADF. Néanmoins, chaque fois que l'on soupçonne des effets secondaires à une ou plusieurs composantes des ADF, il faudra passer aux formulations à dose unique. Des réactions aux ADF qui demandent que soient retirés les médicaments en général ne surviennent que chez 3% à 6% des patients traités pour tuberculose. Ces réactions risquent d'être plus courantes chez les patients également infectés par le VIH (surtout lorsqu'on utilise la thioacétazone) ; les ADF n'étant pourtant pas contre-indiquées pour ces patients. Aussi, les établissements de référence devraient-ils disposer d'un stock limité de médicaments isolés afin de pouvoir traiter les patients connaissant des réactions adverses graves (bien qu'elles soient rares) sous la supervision d'un spécialiste de la tuberculose.

Les ADF peuvent être utilisées dans certaines situations spéciales :

- Insuffisance rénale – en posologie normale, la rifampicine, l'isoniazide et le pyrazinamide sont jugés sans danger. Les patients souffrant d'insuffisance rénale devront peut-être prendre une dose réduite d'éthambutol puisque ce médicament est essentiellement éliminé par les reins. Les patients souffrant de grave insuffisance rénale recevront du pyridoxine pour prévenir la neuropathie périphérique.

- Maladie du foie – la plupart des médicaments antituberculeux peuvent endommager le foie. Il convient donc de peser le risque-avantage chez les patients connaissant de graves effets secondaires (y compris les symptômes d'hépatite et/ou de jaunisse) ou des patients qui souffrent de lésion du foie. Les patients avec jaunisse qui contractent la tuberculose doivent suivre un schéma thérapeutique adapté à leur affection.

De plus amples informations sur la prise en charge des réactions adverses aux médicaments sont données dans *Interventions for tuberculosis control and elimination*.¹

2.1.4 Traitement sous supervision directe et ADF

Dans le traitement sous supervision directe (DOT), le superviseur observe le patient lorsqu'il avale les comprimés. Ainsi, on s'assure que le patient prend les médicaments corrects, dans les doses correctes, aux intervalles recommandés. On peut appliquer DOT dans le contexte des consultations externes. Le superviseur peut être un agent de santé ou un membre communautaire formé et supervisé. DOT est recommandé lors de la phase initiale du traitement avec les ADF, du moins pour tous les cas à frottis positif, et dans la phase d'entretien du schéma thérapeutique contenant de la rifampicine (intermittent et quotidien). L'observance des patients et des agents de santé représente un facteur clé de la réussite du traitement.

2.2 Formulations des ADF dans la Liste modèle des Médicaments essentiels de l'OMS

L'OMS formule des protocoles de traitement normalisés et réalise un suivi efficace des programmes de lutte contre la tuberculose, et recommande l'utilisation de certaines posologies des ADF, telles que présentées dans les Tableaux 1 et 2 ci-après.

2.3 Schémas thérapeutiques utilisant des ADF

Les Tableaux 3, 4 et 5 présentent les schémas thérapeutiques normalisés pour les différentes catégories de cas de tuberculose, ainsi que les posologies (nombre de comprimés) par rapport au poids corporel.

L'utilisation des ADF facilitera la mise en œuvre de DOTS, mais ne doit jamais être vue comme une solution de substitution de DOT.

Tableau 1. Posologie recommandée des médicaments antituberculeux essentiels de première intention

Médicament (abréviation)	Mode d'action	Dose recommandée (fourchette de dose) en mg/kg de poids corporel	
		Quotidienne	Intermittente 3 fois par semaine

¹Reider HL. *Interventions for Tuberculosis Control and Elimination*, Paris, Union internationale contre la Tuberculose et les Maladies respiratoires (UNION), 2002.

rifampicine (R)	bactéricide	10 (8–12)	10 (8–12)
isoniazide (H)	bactéricide	5 (4–6)	10 (8–12)
pyrazinamide (Z)	bactéricide	25 (20–30)	35 (30–40)
streptomycine (S)	bactéricide	15 (12–18)	15 (12–18)
éthambutol (E)	bactériostatique	15 (15–20)	30 (25–35)

L'OMS ne recommande pas l'utilisation de la thioacétazone (T), bien que ce médicament soit utilisé dans certains programmes, en raison du risque de grave toxicité, surtout chez les personnes infectées par le VIH. En général, on remplacera la thioacétazone par l'éthambutol.

Tableau 2. Associations à doses fixes de la Liste modèle des Médicaments essentiels de l'OMS (revue avril 2002)

Médicament	Présentation	Concentration pour utilisation quotidienne	Concentration pour utilisation intermittente 3 fois par semaine
rifampicine + isoniazide [RH]	Comprimé	150 mg + 75 mg 300 mg + 150 mg	150 mg + 150 mg
	Comprimé ou sachet *	60 mg + 30 mg	60 mg + 60 mg
éthambutol + isoniazide [EH]	Comprimé	400 mg + 150 mg	–
isoniazide + thioacétazone [HT] **	Comprimé	100 mg + 50 mg 300 mg + 150 mg	– –
rifampicine + isoniazide + pyrazinamide [RHZ]	Comprimé	150 mg + 75 mg + 400 mg	150 mg + 150 mg + 500 mg
	Comprimé ou sachet *	60 mg + 30 mg + 150 mg	–
rifampicine + isoniazide + pyrazinamide + éthambutol [RHZE]	Comprimé	150 mg + 75 mg 400 mg + 275 mg	– –

* Pour utilisation pédiatrique

** L'OMS ne recommande pas l'utilisation de la thioacétazone (T), bien que ce médicament soit utilisé dans certains programmes, en raison du risque de grave toxicité, surtout chez les personnes infectées par le VIH. En général, on remplacera la thioacétazone par l'éthambutol.

Tableau 3. Schémas thérapeutiques recommandés pour chaque catégorie de traitement

Catégorie diagnostiquée	Patients atteints de tuberculose	Schémas thérapeutiques de la tuberculose	
		Phase initiale (tous les jours ou 3 fois par semaine*)	Phase d'entretien (tous les jours ou 3 fois par semaine*)
I	nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif ; nouveaux cas à frottis négatif avec lésions parenchymateuses étendues ; grave infection simultanée du VIH ou graves formes parallèles de	2 RHZE**	4 RH***

	tuberculose extrapulmonaire		
II	patients avec tuberculose pulmonaire à frottis d'expectoration positif traités auparavant : – rechute – traitement après interruption – échec de traitement†	2 RHZES / 1 RHZE	5 RHE
III	nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis négatif (autres que la Catégorie I) et formes moins graves de tuberculose extrapulmonaire	2 RHZE††	4 RH***

R – rifampicine ; H – isoniazide ; Z – pyrazinamide ; E – éthambutol ; S – streptomycine.

* L'observation directe de la prise de médicament/traitement est nécessaire pour la phase initiale des cas à frottis positif, et l'est toujours lorsque le traitement est à base de rifampicine.

** La streptomycine peut être utilisée à la place de l'éthambutol.

*** 4RH peut être remplacé par 6 EH tous les jours lorsque la supervision du traitement n'est pas possible. Toutefois, les données préliminaires d'un essai clinique récent ont montré que 6EH est moins efficace que 4RH du point de vue guérison, avec des taux d'échec et de rechute plus élevés. Pour la méningite : 2 RHZS/4 RH ou 2 RHZS/4 (RH)₃, remplaçant l'éthambutol par la streptomycine.

† Chaque fois que possible, l'on recommande de faire des tests de sensibilité aux médicaments avant de prescrire le traitement de la Catégorie II dans les cas d'échec. Chez les patients avec MDR-TB avéré, on recommande d'utiliser les schémas thérapeutiques de la Catégorie IV pas décrite dans ce Guide (prière de se rapporter aux directives pour le traitement des échecs et cas chroniques de MDR-TB).

†† L'éthambutol peut être supprimé pour les patients avec tuberculose pulmonaire à frottis négatif non-cavitaire, dont on sait qu'ils sont séronégatifs au VIH, et qui sont infectés par le bacille qui n'a pas encore développé de résistance aux médicaments. Les jeunes enfants avec tuberculose primaire recevront une association à 3 médicaments uniquement (sans éthambutol).

Note : Codification des schémas thérapeutiques de la tuberculose. On a attribué à chaque médicament antituberculeux un code sous la forme d'une lettre comme le montre les tableaux ci-dessus. Le traitement comporte deux phases. Le nombre qui précède la phase indique sa durée en mois. Les nombres en indice (par exemple ₃) après les lettres donne le nombre de doses du médicament à prendre par semaine. L'absence d'un chiffre en indice signifie que le traitement en question doit être pris tous les jours. Par exemple : 2 RHZE/4 (RH)₃. La durée de la phase initiale est de 2 mois et le traitement est quotidien, comportant de la rifampicine (R), l'isoniazide (H), le pyrazinamide (Z) et l'éthambutol (E). La phase d'entretien est 4 (RH)₃. Sa durée est de 4 mois et elle comporte la rifampicine (R) et l'isoniazide (H) à prendre trois fois par semaine.

Tableau 4. Posologies pour adultes : nombre de comprimés ADF à 4, 3 et 2 médicaments

Poids corporel du	Phase initiale	Phase d'entretien	
	2 mois	4 mois	ou 6 mois *

Guide opérationnel pour les Programmes nationaux de lutte contre la tuberculose
sur l'introduction et l'utilisation des ADF

patient (kg)	quotidienne	ou quotidienne	ou 3 fois par semaine	quotidienne	ou 3 fois par semaine	quotidienne
	RHZE** 150 mg + 75 mg + 400 mg + 275 mg	RHZ 150 mg + 75 mg + 400 mg	RHZ 150 mg + 150 mg + 500 mg	RH 150 mg + 75 mg +	RH 150 mg + 150 mg	EH 400 mg + 150 mg
30–39	2	2	2	2	2	1,5
40–54	3	3	3	3	3	2
55–70	4	4	4	4	4	3
71 et plus	5	5	5	5	5	3

R – rifampicine ; H – isoniazide ; Z – pyrazinamide ; E – éthambutol

* 4RH peut être remplacé par 6EH tous les jours lorsque la supervision du traitement n'est pas possible. Toutefois, les données préliminaires d'un essai clinique récent ont montré que 6EH est moins efficace que 4RH du point de vue guérison, avec des taux d'échec de rechute plus élevés.

** La dose quotidienne maximale recommandée de rifampicine pour les ADF est de 750 mg.

Tableau 5. Posologies pour les enfants à frottis négatif : nombre de comprimés ADF à 3 et 2 médicaments

Poids corporel du patient (kg)	Phase initiale	Phase d'entretien	
	2 mois	4 mois	
	quotidienne	ou quotidienne	ou 3 fois par semaine
	RHZ 60 mg + 30 mg + 150mg	RH 60 mg + 30 mg	RH 60 mg + 60 mg
< 7	1	1	1
8–9	1,5	1,5	1,5
10–14	2	2	2
15–19	3	3	3
20–24	4	4	4
25–29	5	5	5

R – rifampicine ; H – isoniazide ; Z – pyrazinamide

2.4 Justification du schéma posologique/dosage et de la présentation

Les figures 2 à 5 ci-après indique la fourchette thérapeutique pour laquelle l'ADF à 4 médicaments (RHZE) recommandée par l'OMS est efficace et non toxique. Les diagrammes montrent que, pour les médicaments antituberculeux compris dans le comprimé ADF, le fait de varier la posologie en fonction du poids corporel permet de vérifier que la dose reste dans la marge thérapeutique.

Figures 2–5. Distributions par dose des quatre médicaments ADF
(150 mg de rifampicine, 75 mg d'isoniazide, 400 mg de pyrazinamide, 275 mg d'éthambutol)
recommandé par l'OMS (par point seuil du poids corporel de 30–37 kg, 38–54 kg, 55–70 kg, 71 kg et au-dessus).

Figure 2. Dose de rifampicine

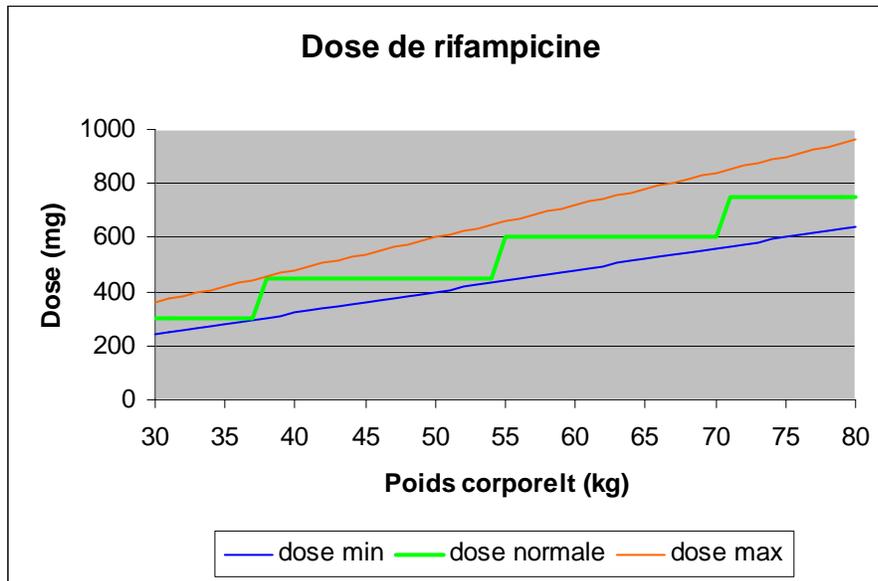
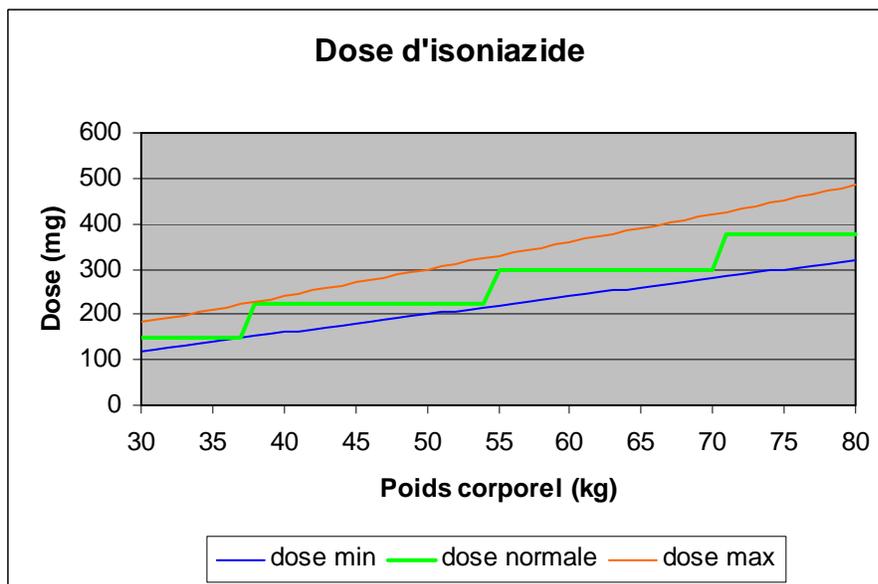


Figure 3. Dose d'isoniazide



Note : La fourchette de poids corporel est couverte de manière adéquate par tous les médicaments dans la formulation ADF à 4 médicaments, à savoir les doses en mg par kg de poids corporel ne dépassent pas les points seuils minima ou maxima.

Figure 4. Dose de pyrazinamide

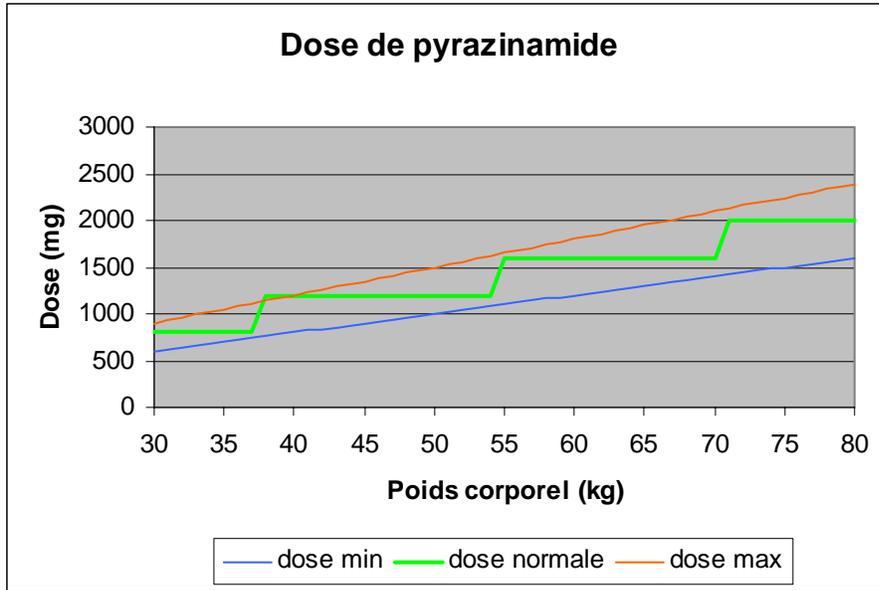
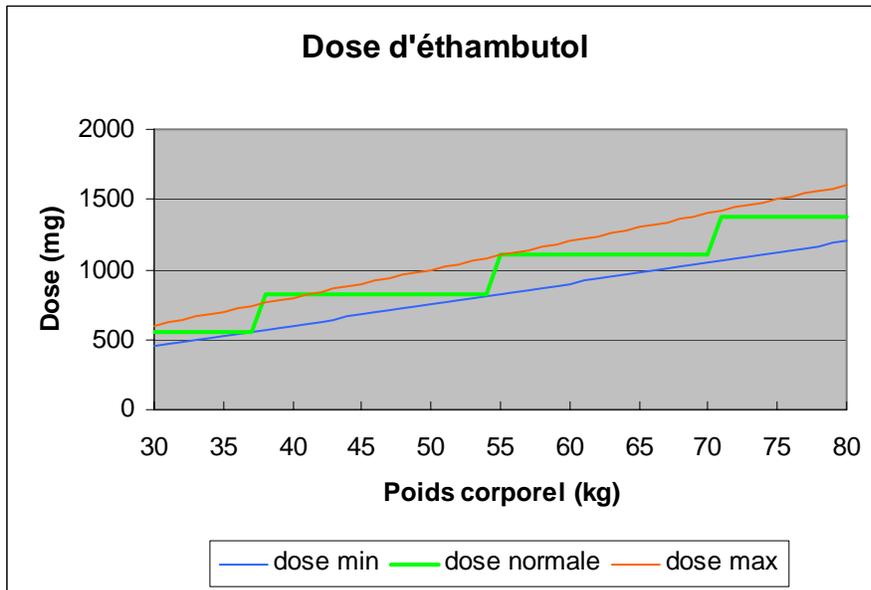


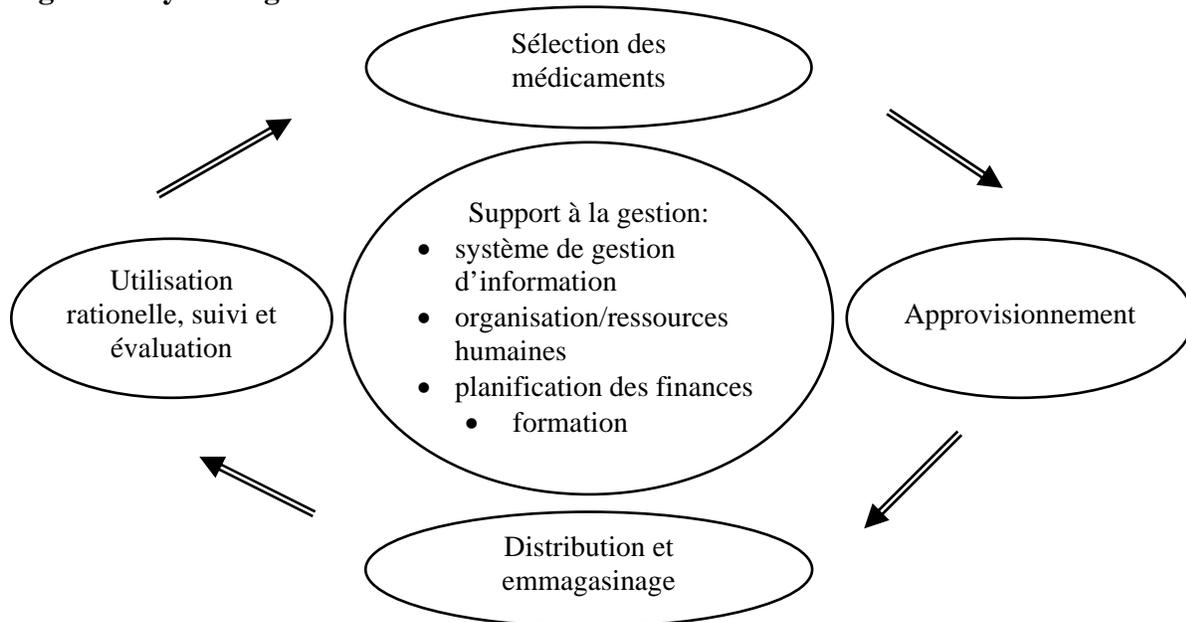
Figure 5. Dose d'éthambutol



3. GESTION DES MÉDICAMENTS ADF

En observant le cycle de gestion des médicaments antituberculeux (tiré de *Managing Drug Supply*² et *Plan Supplies* du guide de formation de l'OMS sur la tuberculose³), on peut voir comment sont reliées les différentes composantes de la gestion des médicaments antituberculeux (Fig. 6).

Figure 6. Cycle de gestion des médicaments antituberculeux



Le soutien en matière de gestion fait partie intégrante de chaque volet du cycle de gestion des médicaments : sélection des médicaments, approvisionnement, emmagasinage et distribution, utilisation et suivi. Diverses activités se déroulent à tous les niveaux organisationnels, allant du programme national jusqu'au niveau où les médicaments sont distribués aux patients. Il s'agit essentiellement de la gestion du système d'information, de l'échange d'information en temps opportun entre les parties concernées aux différents niveaux et de l'obtention de ressources financières et autres, dont les médicaments, nécessaires au bon fonctionnement du programme.

C'est au responsable du PNLT qu'il revient de formuler et de mettre en œuvre la politique et le programme de lutte contre la tuberculose. La gestion de l'approvisionnement en médicaments est l'un des pivots de cette politique. En effet, une planification et une mise en œuvre attentives sont les préalables de la disponibilité régulière de médicaments antituberculeux de haute qualité pour le programme. Si le responsable du PNLT n'assume généralement pas l'entière responsabilité de l'obtention et de l'approvisionnement en médicaments antituberculeux, y compris les ADF, il arrive pourtant souvent qu'il participe directement au choix des médicaments et au calcul des

² Quick JD, Rankin JR, Laing RO, O'Connor RW, Hogerzeil HV, Dukes MNG, Garnett A. *Managing Drug Supply*, 2e éd. West Hartford, Kumarian Press; 1997.

³ *Plan Supplies. Managing Tuberculosis at National Level. A Training Course*. 4e éd. Guide du Participant. Programme mondial de Lutte antituberculeuse. Genève. Organisation mondiale de la Santé, 1996. WHO/TB/96.203.

besoins en médicaments avant les passations de marché. D'autres aspects relevant de la gestion des médicaments exigeront probablement l'aide du responsable du PNLT suivant les ressources et la structure du programme, notamment : formation du personnel en matière d'utilisation des ADF et relations entre les achats, la distribution, l'utilisation rationnelle et l'assurance de qualité pour vérifier que les ADF sont disponibles quand le patient en a besoin.

3.1 Choix des produits

Ce choix demande que l'on formule une liste limitée de médicaments antituberculeux essentiels qui devront être achetés en fonction des directives standardisées de traitement les plus récentes tout en définissant les spécifications (voir Encadré 3 et section 3.2.4) et en décidant quels sont les médicaments qui seront disponibles aux différents niveaux des formations sanitaires. Pour bien des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, il est difficile de choisir indépendamment les médicaments antituberculeux, les responsables dépendant de l'information obtenue par l'OMS en ce qui concerne les ADF et la posologie de ces médicaments. Dans de tels cas, les schémas thérapeutiques normalisés seront les mêmes que ceux discutés dans le cadre de la stratégie DOTS susmentionnée, à savoir, les schémas thérapeutiques recommandés par l'OMS et l'UNION.

Même s'il existe des ressources humaines qualifiées et un personnel chevronné pour formuler des directives nationales de traitement standardisé de la tuberculose, on recommande pourtant d'utiliser les ADF en fonction des directives de l'OMS.

Encadré 3. Spécifications pour chaque médicament

- Description du médicament, nom générique ou dénomination commune internationale (DCI)
- Nom commercial local, le cas échéant
- Présentation, par exemple comprimé, ampoule pour injection
- Dosage, par exemple 150 mg de rifampicine + 75 mg d'isoniazide
- Conditionnement, quantité des unités de base

Une fois retenus les schémas thérapeutiques des ADF, on recommande que le programme de lutte contre la tuberculose utilise les formulations de médicaments qui figurent dans la liste nationale des médicaments essentiels et qui sont enregistrées. Si les ADF en question ne figurent sur la liste ou ne sont pas enregistrées, le PNLT devrait contacter l'organisation de réglementation pharmaceutique et demander que les ADF soient ajoutées à la liste et reconnues officiellement. Il est en effet avantageux d'utiliser le concept des médicaments essentiels puisque cela permet au système de santé de limiter l'achat d'autres médicaments plus chers ou de mauvaise qualité par les formations sanitaires locales des systèmes décentralisés.

3.2 Achat/passation de marché

La passation de marché consiste à acquérir des médicaments antituberculeux par l'entremise des achats ou des dons. Le mécanisme est le suivant : quantifier les besoins en médicaments, choisir

les méthodes d'achat, sélectionner des fournisseurs fiables, lancer des appels d'offres, vérifier la qualité et s'assurer que les clauses contractuelles ont été respectées. L'achat des ADF, à l'instar d'autres médicaments, se fait le long de multiples phases. Elles se déroulent sur une période assez longue puisqu'il faut souvent une année ou plus pour achever le cycle de la passation des marchés dans certains pays. Même si le cycle de la passation de marché prend plus d'un an, il existe un mécanisme simple pour vérifier l'approvisionnement constant des médicaments antituberculeux – des cycles d'approvisionnement qui se chevauchent. On achète suffisamment de médicaments pour un an plus des stocks tampons et ensuite, le cycle suivant recommence avant que les médicaments n'arrivent.

Encadré 4. Activités du responsable du PNLT

- Calcul exact des quantités nécessaires
- Bien connaître les autres activités de la passation de marché

Le responsable du PNLT participe généralement à la première étape du processus (Encadré 4), à savoir l'estimation et le calcul des quantités nécessaires de chaque médicament. Pour les autres activités liées à la passation de marché (Encadré 6 – fin de la section suivante), le PNLT peut prêter un concours précieux à la gestion des médicaments en offrant un feed-back aux responsables de l'approvisionnement en médicaments. Par exemple, toute information concernant des ADF et produits antituberculeux sur tel ou tel fournisseur facilitera l'appel d'offres lorsque le département en charge commencera à compiler une première liste des éventuels fournisseurs de médicaments antituberculeux. D'autres activités liées à la passation de marché sont discutées par la suite dans le présent guide après l'estimation des besoins en médicaments ADF.

3.2.1 Quantification des besoins en médicaments

Le responsable du programme national de lutte contre la tuberculose doit s'assurer que les médicaments et autres fournitures sont quantifiés correctement avant d'adopter les ADF afin que chaque patient puisse commencer immédiatement le traitement et l'achever sans interruption. Si le budget ne couvre pas le coût de tous les médicaments qui doivent être achetés, il faudra diminuer les quantités de médicaments en fonction du nombre de cas puisque tous les médicaments doivent être disponibles quand le patient en a besoin. Toutefois, le responsable du PNLA doit obtenir le financement nécessaire pour acheter suffisamment de médicaments pour garantir une offre ininterrompue et prévenir les pénuries à tous les niveaux des services de soins liés à la tuberculose.

Encadré 5. Approche recommandée pour estimer les médicaments nécessaires

- Nombre prévu de cas devant être traités, tel qu'indiqué par :
 - le diagnostic et la notification précédents des cas
 - l'accroissement escompté au niveau du dépistage des cas (en fonction du plan d'expansion DOTS)
- La quantité de médicaments nécessaires pour un traitement complet des patients dans chaque catégorie en fonction des schémas chimiothérapeutiques normalisés

recommandés

Deux méthodes servent à quantifier les besoins en médicaments antituberculeux (Encadré 5). Le présent guide ne traite que de la méthode fondée sur les données provenant de la *notification*. L'autre méthode, qui s'inspire de l'information sur l'utilisation des médicaments, peut également être utilisée pour calculer les besoins en médicaments aux niveaux national ou central, mais ce n'est pas la méthode préférée. L'Annexe 5 décrit la quantification basée sur la consommation.

L'estimation de la quantité des ADF nécessaires dépendra à l'évidence des schémas thérapeutiques approuvés pour chaque catégorie de patients. La nouvelle ADF à 4 médicaments est la formulation qui convient le mieux pour la phase de traitement intensive de deux mois. Certains pays qui utilisent actuellement les comprimés ADF de 2 médicaments et 3 médicaments pourront opter pour les ADF de 4 médicaments. Pour la phase d'entretien, on utilise couramment les ADF contenant de l'isoniazide et de la rifampicine (voir section 2.2).

Avant d'estimer les besoins en médicaments, il faut connaître le temps qui s'écoule entre le moment où une commande est passée et le moment où sont livrés les médicaments à tous les niveaux ; c'est ce que l'on appelle le temps *d'attente*. S'il s'agit de six mois ou de moins, le plan d'acquisition doit couvrir les besoins en médicaments pour une année, ainsi que la réserve nécessaire, ou stock tampon. Toutefois, si le temps d'attente dépasse les six mois, il faudra préparer une commande couvrant plus d'une année d'approvisionnement.

Dans les pays avec de bons systèmes d'information en gestion, les estimations des besoins en médicaments se fondent sur le *nombre de cas notifiés* traités à l'aide des schémas chimiothérapeutiques recommandés. Dans les pays *sans* un bon système de gestion, on utilisera l'information du dépistage des cas de tuberculose escomptés pour faire l'estimation.

L'exemple suivant décrit la manière de faire les estimations des besoins en médicaments quand un pays dispose de données récentes de la notification des cas :

1. Déterminer la quantité de comprimés ou de grammes de chaque médicament dont a besoin le programme pour traiter *un patient* dans chaque schéma thérapeutique pour les Catégories I, II et III (voir Tableau 3 pour les catégories).
2. Estimer la quantité totale de comprimés ou de grammes de chaque médicament dont a besoin le programme pour traiter *tous les patients tuberculeux* pendant une année.
3. Spécifier la quantité de réserve/stock tampon nécessaire à chaque niveau du système.

Note :

- Le coefficient/nombre devrait être évalué en fonction : des données du pays, y compris les données de notification ; de l'accroissement escompté dans le dépistage des cas ; des nouveaux cas de formes graves de tuberculose extrapulmonaire ; du nombre de cas de retraitement ; du pourcentage des cas infantiles dans la Catégorie III ; de la fourchette du poids corporel.
- Dans les exemples, les chiffres sont arrondis au chiffre supérieur le plus proche.
- Dans les exemples, le poids se situe entre 40 et 54 kg. Il faudra ajuster les quantités de médicaments pour d'autres fourchettes de poids. Les quantités de médicaments pour les enfants dans la Catégorie III sont également fournies comme exemple.

- Frottis (+) = frottis positif ; frottis (-) = frottis négatif.

Exemple : Schéma thérapeutique de la Catégorie I

Le schéma thérapeutique de la Catégorie I est prescrit pour les nouveaux cas à frottis (+) ; les nouveaux patients de tuberculose pulmonaire à frottis (-) avec lésions parenchymateuses étendues ; les patients avec grave infection simultanée par le VIH ou grave forme de tuberculose extrapulmonaire.

Dans cet exemple :

- le nombre de nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis (+) (fourchette de poids corporel 40–54 kg) notifiés lors de l'année précédente s'élevait à 7 725.
- les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis (-) – accroissement escompté dans le dépistage des cas en fonction du plan d'expansion DOTS – pourraient être de 30%, bien que cet accroissement en pourcentage varie en fonction de la prévalence de la tuberculose et des pratiques de diagnostic.

$$7\,725 \times 0,30 = 2\,318$$

- nouveaux cas de formes graves de tuberculose extrapulmonaire représentent 20% des nouveaux cas à frottis (+).

$$7\,725 \times 0,20 = 1\,545$$

Par conséquent, le total des cas de la Catégorie I qu'il faudra traiter,

$$7\,725 + 2\,318 + 1\,545 = 11\,588$$

Exemple : Schéma thérapeutique de la Catégorie II

Le schéma thérapeutique de la Catégorie II est prescrit à des patients qui ont été traités auparavant et qui sont classés comme rechute, échec thérapeutique, retour après abandon ou re-traitement après interruption prématurée. Dans bien des cas, le nombre de cas de re-traitement est équivalent à 10%–40% des nouveaux cas à frottis (+). Dans cet exemple, on utilise 25% du nombre estimé des nouveaux cas à frottis (+).

$$7\,725 \times 0,25 = 1\,932$$

Exemple : Schéma thérapeutique de la Catégorie III

Le schéma thérapeutique de la Catégorie III est prescrit sous forme de nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis (-) (autres que dans la Catégorie I) et formes moins graves de tuberculose extrapulmonaire. Dans cet exemple, l'estimation se fonde sur 15% des nouveaux cas à frottis (+) pour les adultes et 8% pour les enfants.

$$7\,725 \times 0,15 = 1\,159 \text{ (adultes)}$$

$$7\,725 \times 0,08 = 618 \text{ (enfants)}$$

Par conséquent, le total des cas de la Catégorie III qu'il faudra traiter,

$$1\,159 + 618 = 1\,777$$

Par conséquent, le nombre total des patients à traiter pour les trois catégories pendant un an,

$$11\,588 + 1\,932 + 1\,777 = 15\,297$$

En fonction des nombres calculés comme dans l'exemple ci-dessus, les quantités de chaque médicament nécessaires peuvent être estimées en deux étapes :

- 1) déterminer le nombre de comprimés de chaque médicament nécessaire pour traiter un patient dans chaque catégorie de tuberculose, ensuite
- 2) multiplier le nombre de comprimés de chaque médicament pour traiter un patient par le nombre de cas dans chaque catégorie de tuberculose. Par exemple :

Note : Tous les calculs ci-après se fondent sur 28 doses par mois pour un schéma thérapeutique quotidien et 12 doses par mois pour un schéma thérapeutique de trois fois par semaine, tel que suit :

Pour un schéma quotidien (un mois = 28 doses)	Pour un schéma thérapeutique 3 fois par semaine (un mois = 12 doses)
2 mois = 56 doses	4 mois = 48 doses
3 mois = 84 doses	5 mois = 60 doses
5 mois = 140 doses	
6 mois = 168 doses	

*Exemple : Quantités nécessaires pour les patients **adultes** de la Cat. I (fourchette du poids corporel 40–54 kg) : 2RHZE/4RH ou 2RHZE/4(RH)₃ :*

PHASE INTENSIVE	DOSE	UN CAS	CAS ADULTES	COMPRIMÉS POUR TOUS LES CAS
Comprimé ADF contenant : R150 mg/H75 mg/Z400 mg/E275 mg	3 comprimés par jour pour 56 doses =	168 x	11 588 =	1 946 784

PHASE D'ENTRETIEN (SI QUOTIDIENNE)	DOSE	UN CAS	CAS ADULTES	COMPRIMÉS POUR TOUS LES CAS
Comprimé ADF contenant : R150 mg/H75 mg	3 comprimés par jour pour 112 doses =	336 x	11 588 =	3 893 568
OU				
PHASE D'ENTRETIEN (SI INTERMITTENTE)	DOSE	UN CAS	CAS ADULTES	COMPRIMÉS POUR TOUS LES CAS
Comprimé ADF contenant : R150 mg/H150 mg	3 comprimés à la fois, 3 fois par semaine pour 48 doses =	144 x	11 588 =	1 668 672

Note : Dans l'exemple ci-après pour la Catégorie II, l'ADF [RH] est utilisée pour la phase d'entretien du traitement. L'OMS ne recommande pas d'utiliser la rifampicine (R) comme comprimé à un seul médicament.

*Exemple : Quantités nécessaires pour les patients **adultes** de la Cat. II (fourchette de poids corporel 40–54 kg) : 2SRHZE/1HRZE/5RHE ou 2SRHZE/1HRZE/5(RH)₃E₃*

PHASE INTENSIVE	DOSE	UN CAS	CAS ADULTES	COMPRIMÉS POUR TOUS LES CAS
Comprimé ADF contenant : R150 mg/H75 mg/Z400 mg/E275 mg	3 comprimés par jour pour 84 doses =	252 x	1 932 =	486 864
Ampoules de streptomycine : S750 mg	1 ampoule par jour pour 56 doses =	56 x	1 932 =	108 192
Eau pour injections : utilisation avec la streptomycine	1 ampoule par jour pour 56 doses =	56 x	1 932 =	108 192

PHASE D'ENTRETIEN (SI QUOTIDIENNE)	DOSE	UN CAS	CAS ADULTES	COMPRIMÉS POUR TOUS LES CAS
Comprimé ADF contenant : R150 mg/H75 mg	3 comprimés par jour pour 140 doses =	420 x	1 932 =	811 440
Comprimé d'éthambutol contenant : E400 mg	2 comprimés par jour pour 140 doses =	280 x	1 932 =	540 960
OU				
PHASE D'ENTRETIEN (SI INTERMITTENTE)	DOSE	UN CAS	CAS ADULTES	COMPRIMÉS POUR TOUS LES CAS
Comprimé ADF contenant : R150 mg/H150 mg	3 comprimés à la fois, 3 fois par semaine pour 60 doses =	180 x	1 932 =	347 760
Comprimé d'éthambutol contenant : E400 mg	4 comprimés à la fois, 3 fois par semaine pour 60 doses =	240 x	1 932 =	463 680

*Exemple : Quantités nécessaires pour les patients **adultes** de la Cat. III (fourchette de poids corporel 40–54 kg) : 2RHZE/4RH ou 2RHZE/4(RH)₃ :*

PHASE INTENSIVE	DOSE	UN CAS	CAS ADULTES	COMPRIMÉS POUR TOUS LES CAS
Comprimé ADF contenant: R150 mg/H75 mg/Z400 mg/E275 mg	3 comprimés par jour pour 56 doses =	168 x	1 159 =	194 712

PHASE D'ENTRETIEN (SI QUOTIDIENNE)	DOSE	UN CAS	CAS ADULTES	COMPRIMÉS POUR TOUS LES CAS
Comprimé ADF contenant : R150 mg/H75 mg	3 comprimés par jour pour 112 doses =	336 x	1 159 =	389 424
OU				

Guide opérationnel pour les Programmes nationaux de lutte contre la tuberculose
sur l'introduction et l'utilisation des ADF

PHASE D'ENTRETIEN (SI INTERMITTENTE)	DOSE	UN CAS	CAS ADULTES	COMPRIMÉS POUR TOUS LES CAS
Comprimé ADF contenant : R150 mg/H150 mg	3 comprimés à la fois, 3 fois par semaine pour 48 doses =	144 x	1 159 =	166 896

*Exemple : Quantités nécessaires pour les **enfants** (fourchette de poids corporel 15–19 kg) : 2RHZ/4RH ou 2RHZ/4(RH)₃ :*

PHASE INTENSIVE	DOSE	UN CAS	CAS ENFANTS	COMPRIMÉS POUR TOUS LES CAS
Comprimé ADF contenant : R60 mg/H30 mg/Z150 mg	3 comprimés par jour pour 56 doses =	168 x	618 =	103 824

PHASE D'ENTRETIEN (SI QUOTIDIENNE)	DOSE	UN CAS	CAS ENFANTS	COMPRIMÉS POUR TOUS LES CAS
Comprimé ADF contenant : R60 mg/H30 mg	3 comprimés par jour pour 112 doses =	336 x	618 =	207 648
OU				
PHASE D'ENTRETIEN (SI INTERMITTENTE)	DOSE	UN CAS	CAS ENFANTS	COMPRIMÉS POUR TOUS LES CAS
Comprimé ADF contenant : R60 mg/H60 mg	3 comprimés à la fois, 3 fois par semaine pour 48 doses =	144 x	618 =	88 992

En fonction des exemples ci-dessus, les Tableaux 6 et 7 indiquent les médicaments nécessaires pour le nombre total estimé de patients adultes (fourchette de poids corporelle 40–54 kg) et d'enfants (fourchette de poids corporel 15–19 kg) devant être traités pendant l'année.

Tableau 6. Récapitulatif du total des besoins en médicaments en fonction des calculs ci-dessus si le schéma quotidien est utilisé pour la phase d'entretien

Médicament	Catégorie I 2RHZE/ 4RH	Catégorie II 2SRHZE 1RHZE/ 5RHE	Catégorie III 2RHZE/ 4RH	Total quantité nécessaire (Q _T)
R150 mg/H75 mg/Z400 mg/E275 mg (ADF)	1 946 784	486 864	194 717	2 628 360
R150 mg/H75 mg/Z400 mg (ADF)				
R150 mg/H150 mg/Z500 mg (ADF)*§				
R60 mg/H30 mg/Z150 mg (ADF)			103 824	103 824
R150 mg/ H150 mg (ADF)*				
R150 mg/ H75 mg (ADF)	3 893 568	811 440	389 424	5 094 432
R60 mg/ H30 mg (ADF)			207 648	207 648
R60 mg/ H60 mg (ADF)*				
E400 mg (ADF)		540 960		540 960
S750 mg (ampoule)		108 192		108 192
Seringues (3 ml ou 5 ml)		108 192		108 192
Eau pour injection (ampoule)		108 192		108 192

* Ces formulations sont pour une utilisation intermittente.

§ A utiliser dans les cas où l'éthambutol est supprimé pour les patients avec tuberculose pulmonaire à frottis négatif non-cavitaire dont on sait qu'ils sont séronégatifs au VIH et qui sont infectés par les bacilles qui n'ont pas développé de résistance aux médicaments.

Note : des comprimés isolés de rifampicine, d'isoniazide, d'éthambutol et de pyrazinamide qui peuvent être utilisés dans les cas d'effets secondaires, c'est-à-dire dans 3% à 6% des nouveaux cas, peuvent également être commandés et quantifiés pour les niveaux de soins supérieurs/centres de référence.

Tableau 7 : Récapitulatif du total des besoins en médicaments en fonction des calculs ci-dessus si le schéma intermittent (3 fois par semaine) est utilisé pour la phase d'entretien

Médicament	Catégorie I 2RHZE/ 4(RH) ₃	Catégorie II 2SRHZE 1RHZE/ 5(RH) ₃ E ₃	Catégorie III 2RHZE/ 4(RH) ₃	Quantité totale nécessaire (Q _T)
R150 mg/H75 mg/Z400 mg/E275 mg (ADF)	1 946 784	486 864	194 712	2 628 360
R150 mg/H75 mg/Z400 mg (ADF)				
R150 mg/H150 mg/Z500 mg (ADF)§				

R60 mg/H30 mg/Z150 mg (ADF)			103 824	103 824
R150 mg/ H150 mg (ADF)	1 668 672	347 760	166 896	2 183 328
R150 mg/ H75 mg (ADF)*				
R60 mg/ H30 mg (ADF)*				
R60 mg/ H60 mg (ADF)			88 992	88 992
E400 mg (ADF)		463 680		463 680
S750 mg (ampoule)		108 192		108 192
Seringues (3 ml ou 5 ml)		108 192		108 192
Eau pour injection (ampoule)		108 192		108 192

§ A utiliser dans les cas où l'éthambutol n'est pas administré aux patients avec tuberculose pulmonaire à frottis négatif non-cavitaire dont on sait qu'ils sont séronégatifs au VIH et qui sont infectés par des bacilles qui n'ont pas développé de résistance aux médicaments.

* Ces formulations sont pour une utilisation quotidienne.

Le stock de réserve ou stock tampon devrait être inclus dans la quantification des besoins en médicaments. A cet effet, le programme national doublera la quantité totale annuelle (c'est-à-dire, $2 \times Q_T$) dans l'exemple ci-dessus. Ainsi, le programme pourra couvrir les accroissements imprévus des cas de tuberculose, le temps d'attente, les retards aux niveaux de l'expédition et de la distribution ainsi que les pertes de médicaments suite aux dégâts, aux vols et à la mauvaise qualité. Lorsqu'on procède aux estimations pour un district ou un centre de santé, il faudra ajouter un stock de réserve qui est égal au temps qu'il faut pour remplacer le stock (par exemple, 1 à 3 mois). Notons que le stock de réserve complet ne doit être acheté qu'une seule fois. Les ordres ultérieurs devraient tenir compte du stock de réserve restant au moment où la nouvelle commande devient disponible.

Une fois terminée l'estimation, il faut préparer le plan d'achat en collaboration avec d'autres parties concernées et partenaires, par exemple, le programme des médicaments essentiels et l'organisation de réglementation pharmaceutique. Il est important d'envisager les prix compétitifs des médicaments et de comparer les prix du PNLT avec ceux disponibles sur le marché international. Ainsi, le PNLT pourra déterminer si son mécanisme d'achat est efficace par rapport aux coûts. La nouvelle initiative du Département Halte à la tuberculose, le Dispositif mondial de financement des médicaments antituberculeux (GDF), est une des sources d'acquisition de médicaments antituberculeux à des prix très compétitifs.

Si le mécanisme de passation de marché n'entre pas dans la responsabilité directe du responsable du PNLT (cette responsabilité incombe aux responsables des achats et d'assurance de la qualité [AQ]), il n'en devrait pas moins bien comprendre le processus entier pour être en mesure de contrôler les goulots d'étranglement au niveau de l'approvisionnement en médicaments antituberculeux. Il est bon de se donner des procédures acceptées officiellement avec des mises à jour régulières faites par le responsable des achats et autres parties intéressées.

L'Encadré 6 ébauche les principales tâches qui incombent aux responsables de l'achat. Ceux-ci doivent être en mesure de vérifier que des médicaments antituberculeux de bonne qualité sont achetés et disponibles lorsque le patient en a besoin au centre de traitement. Une attention spéciale doit être accordée au choix et au suivi des fournisseurs, ainsi qu'à l'assurance de qualité des produits ADF et autres produits antituberculeux.

Encadré 6. Tâches du responsable de l'achat

- Acheter de préférence des ADF avec les présentations et dosages de l'OMS
- Vérifier que ces médicaments sont enregistrés dans les pays exportateurs et importateurs
- Faire une préqualification des fournisseurs sur la base de la qualité et de la fiabilité
- Demander des soumissions uniquement de la part des fournisseurs pré-qualifiés
- Spécifier le conditionnement pour les fournisseurs avant de signer le contrat
- Suivre la performance des fournisseurs des ADF sur la période entière de contrat
- Vérifier que les ADF reçues sont soumises à un test de qualité

Les ADF devraient être enregistrés par l'organisation de réglementation pharmaceutique avant qu'ils ne soient mis sur le marché dans le pays afin de vérifier leur efficacité et innocuité. A cette fin, on préparera un dossier des certificats pharmaceutiques nécessaires auprès de sources fiables et des tests en laboratoire seront faits par l'organisation de réglementation (pour une discussion plus approfondie de cette question, voir section 4).

Une autre tâche incombe au responsable des achats, celle de spécifier, dans le contrat du fournisseur, le critère exact du conditionnement de l'ADF suivant les besoins du programme de lutte contre la tuberculose. Par exemple, les ADF peuvent être livrées sous emballage blister avec toutes les doses des ADF de 4 médicaments nécessaires pour un traitement quotidien ou hebdomadaire complet, conditionnées dans le même blister suivant le poids du patient. Les blisters aident les agents de santé à identifier aisément les médicaments et, quand ils sont vides, il leur est facile de fournir des informations sur la distribution et la prise de ces médicaments.

3.2.2 Méthodes de passation de marché et sélection des fournisseurs

Les gouvernements et les ONG utilisent beaucoup de méthodes pour acheter les médicaments, dont l'appel d'offres ouvert, l'appel d'offres restreint, les négociations faisant appel à la concurrence et l'achat direct. Les Programmes nationaux de lutte contre la tuberculose peuvent utiliser une ou plusieurs des combinaisons de ces méthodes pour acheter les médicaments antituberculeux. Le lecteur est prié de se rapporter à *Managing Drug Supply*⁴ pour de plus amples informations sur les différentes méthodes d'achat ainsi que le choix des fournisseurs. L'objectif est de trouver des médicaments antituberculeux de bonne qualité à des prix compétitifs provenant de fournisseurs garantissant la qualité. Les PNLT devraient s'efforcer, par tous les moyens possibles, de devenir autosuffisants et être capables d'acheter les médicaments pour leurs programmes. Par ailleurs, dans des pays qui ne disposent pas des ressources et de l'expérience nécessaires, il est probablement avantageux d'obtenir les médicaments antituberculeux, dont les ADF, par l'entremise d'initiatives mondiales telles que le GDF.

⁴ Quick JD, Rankin JR, Laing RO, O'Connor RW, Hogerzeil HV, Dukes MNG, Garnett A. (rédacteurs) *Managing Drug Supply*, 2^e éd. West Hartford, Kumarian Press ; 1997.

Le GDF est une initiative du Partenariat mondial Halte à la Tuberculose. Le GDF est un mécanisme qui permet d'élargir l'accès à des médicaments antituberculeux de haute qualité facilitant l'expansion mondiale de DOTS. Il est avantageux d'utiliser le GDF pour les raisons suivantes :

- prix compétitifs ;
- achats faits par d'autres ;
- livraisons à temps dans le port d'entrée du pays ;
- conditionnement sur demande, par exemple emballage sous blisters pour encourager l'observance du traitement par le patient ;
- lien avec les programmes d'expansion DOTS des États Membres de l'OMS et des partenaires Halte à la Tuberculose encourageant l'utilisation de médicaments dans le pays ;
- contrôle de la qualité des produits.

Le GDF compte un mécanisme de dons en nature, palliant au manque de ressources pour la lutte antituberculeuse des pays DOTS et, en 2002, le GDF s'est donné un mécanisme d'achat direct. Les pays qui souhaitent utiliser ce mécanisme doivent répondre à des critères spécifiques qui ne permettent la vente de médicaments qu'aux organisations et pays observant les directives DOTS et engagés à utiliser uniquement les médicaments antituberculeux achetés par l'entremise du GDF chez les patients DOTS. Pour continuer l'achat auprès du GDF, les pays doivent présenter régulièrement à l'OMS des rapports annuels d'activité des programmes DOTS⁵.

3.2.3 Passation de marché et assurance de qualité

L'assurance de qualité est un volet important de l'acquisition des médicaments et il revient aux responsables des Programmes nationaux de lutte contre la tuberculose de vérifier la qualité des médicaments antituberculeux qui sont achetés. Un programme complet d'assurance de qualité recoupe l'aspect technique et administratif et vérifie notamment que :

- Les médicaments sont choisis correctement en fonction de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité, avec la bonne présentation et avec la plus longue durée de conservation possible.
- Les fournisseurs choisis ont des qualifications acceptables et des produits de qualité.
- Les médicaments répondent aux critères de qualité demandés.

Une bonne préqualification et un suivi après l'appel d'offres permettent d'écartier les fournisseurs dont les produits ne répondent pas aux normes exigées de qualité. La préqualification⁶ est un mécanisme d'évaluation de la réputation des fournisseurs avant de leur demander de présenter des soumissions pour l'achat de médicaments spécifiques. Au niveau du suivi après l'appel d'offres, on procède à l'évaluation des fournisseurs une fois reçues les soumissions, pour juger de la fiabilité au niveau de la livraison (temps d'attente), de la qualité des produits et des services, y compris les réponses aux questions et demandes de présentation de documents.

⁵ Voir le site Web Halte à la Tuberculose pour de plus amples informations :
http://www.stoptb.org/GDF/drugsupply/Direct_procurement_process.html.

⁶ Une information sur les procédures standard pour une préqualification des fournisseurs et de leurs produits est disponible à :
<http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/pilotproc/ppdoc2.doc>

La section 4 traite de manière plus détaillée de la qualité des produits antituberculeux.

3.2.4 Caractéristiques minimales du produit, conditionnement et étiquetage devant être spécifiés dans le contrat

Dans le document du contrat⁷ ou lorsqu'on passe une commande, un responsable du PNLT et/ou son personnel doivent indiquer clairement les spécifications du produit concernant le conditionnement et l'emballage détaillés ci-après.

Spécifications du produit :

- La dénomination commune internationale (DCI) (ou nom générique) des ingrédients actifs ;
- Le nom désigné du produit, le cas échéant ;
- La norme de pharmacopée qui s'applique à chaque ingrédient actif ;
- Les conditions du point de vue biodisponibilité/bioéquivalence des ADF contenant de la rifampicine (voir section 4.2) ;
- La concentration des ingrédients actifs par unité de dosage (par exemple, pour les ADF à 4 médicaments, on recommande d'utiliser le dosage de l'OMS – à savoir R150 mg/H75 mg/Z400 mg/E275 mg par comprimé) ;
- Les détails concernant la présentation et le conditionnement ;
- Les conditions et précautions, le cas échéant, pour l'emmagasinage ;
- La durée de conservation.

Conditions liées au conditionnement et à l'étiquetage :

- Le langage à utiliser pour tous les conditionnements et étiquetages ;
- Le nom du produit ;
- Une description de sa forme pharmaceutique, du dosage et de la méthode d'application ;
- La taille du paquet exprimée du point de vue nombre, poids ou volume du produit par paquet ou conteneur ;
- Les conditions spéciales du point de vue emmagasinage si les produits sont expédiés dans des conteneurs spéciaux, afin de vérifier la stabilité des produits ;
- Le conditionnement préféré, par exemple sous blister, comprimés isolés et kit du patient.

Spécifications de l'étiquetage :

- La DCI ou le nom générique ;
- Le nom désigné du produit, le cas échéant ;
- La présentation, par exemple, comprimé, ampoule, fiole ;
- La concentration de l'ingrédient actif par dosage ;
- La norme de pharmacopée applicable ;
- Le contenu par unité ;
- Les instructions relatives à l'utilisation ;
- Le numéro du lot ;
- Les conditions spéciales relatives à l'emmagasinage ;
- La date de fabrication et la date de péremption (en langage clair et non pas en code) ;
- Le nom et l'adresse complets du fabricant.

⁷ Exemple de document d'appels d'offres : *Standard Bidding Documents. Procurement of Goods*. Washington, Banque mondiale, 1995. Revu en mars 2002. Disponible sur l'URL: <http://www.worldbank.org/html/opr/biddocs/contents.html>

3.3 Distribution et emmagasinage

La distribution se fait tout au long d'une filière, commençant par la réception des médicaments antituberculeux achetés au port d'entrée, en passant par le dédouanement jusqu'au transport du dépôt central aux magasins et formations sanitaires où ils sont emmagasinés puis remis aux patients. Les commandes sont suivies dès le moment où elles arrivent dans le pays jusqu'à la distribution dans les services de traitement de la tuberculose. Le processus commence par un dédouanement rapide afin d'éviter que les produits ne soient endommagés alors qu'ils se trouvent dans le port d'entrée ou dans de mauvaises conditions de stockage.

Avant que les médicaments ne soient distribués à partir du dépôt où ils ont été reçus, ils doivent être inspectés pour vérifier la quantité et la qualité. Du moins faudrait-il faire une inspection visuelle d'échantillons choisis aléatoirement de chaque expédition pour vérifier l'étiquetage (langage, dosage, présentation et durée de conservation acceptable ou date acceptable de péremption), les quantités reçues et la condition des médicaments par rapport aux spécifications nécessaires du contrat. Un test en laboratoire sera fait des échantillons choisis aléatoirement, au même titre que tous les produits suspects, par exemple ceux qui paraissent endommagés ou mal étiquetés. Un test d'identification sera fait pour déterminer le contenu de l'ingrédient actif, ainsi qu'un test de dissolution (voir section 4.3).

Une fois que les médicaments ont passé les inspections et tests de qualité, ils seront emmagasinés dans les bonnes conditions de stockage et distribués aux dépôts locaux et aux établissements de traitement de la tuberculose. Il est important que les formations sanitaires fassent un compte rendu régulier de leurs niveaux de stocks actuels et des commandes passées pour des médicaments supplémentaires en fonction du nombre notifié (ou estimé) des cas de tuberculose pour pouvoir les approvisionner à temps. Un calendrier de transport doit être déterminé pour la livraison à temps des commandes, tant les commandes normales que celles passées en cas d'urgence.

On utilisera à tous les niveaux les procédures acceptées de contrôle des stocks afin d'éviter les pénuries de stock et de fournir des données fiables pour estimer les besoins en médicaments lors du prochain achat. Voir l'Encadré 7 pour des exemples d'un bon contrôle de stock. Les responsables de l'approvisionnement doivent utiliser une formule de niveau de stock minimum (S_{\min}) et maximum (S_{\max}) pour savoir quand il faut passer une commande et la quantité nécessaire (Q_0).

Encadré 7. Bonne gestion de stock

- Noter la réception et la distribution de toutes les expéditions d'ADF et médicaments dans les dépôts et formations sanitaires de soins antituberculeux
- Noter régulièrement la réception et la distribution de tous les ADF et médicaments aux patients hospitalisés et dans les consultations externes
- Stocker les médicaments, de manière adéquate (à l'abri de la lumière du soleil, dans un contexte sec, avec sécurité d'accès, facile à trouver)
- Renouveler les stocks, mettre devant ceux avec la date de péremption la plus proche pour éviter les pertes suite à la péremption, ainsi que le risque de remettre un produit endommagé à un patient – les principes du premier périmé, premier sorti (PPPS) et du premier entré, premier sorti (PEPS) seront appliqués à cet effet
- Revoir le niveau de stock pour tel ou tel article chaque fois qu'il est distribué. Si le niveau de stock se trouve au niveau minimum ou s'il est tombé en dessous, il faut passer une commande en quantité suffisante pour remettre le niveau au maximum (voir Encadré 8 sur la manière de calculer les niveaux de stock)
- Maintenir des stocks tampons ou stocks de réserve adéquats à tous les niveaux des établissements de soins antituberculeux

A cet effet, les paramètres suivants sont utilisés :

- C_A : Consommation mensuelle moyenne, ajustée pour tenir compte des ruptures de stock ;
- C_T : Consommation totale lors de la période d'examen en unités fondamentales, par exemple, comprimés ;
- D_{OS} : Nombre de jours pendant lesquels un article se trouvait en rupture de stock pendant la période d'examen ;
- R_M : Période d'examen en mois (nombre de mois de données examinées pour les prévisions) ;
- L_T : Temps d'attente du fournisseur en mois ;
- P_P : Période d'achat (mois) – laps de temps jusqu'à la prochaine commande ;
- S_S : Tampon (stock de réserve ou de sécurité) ;
- S_1 : Stock disponible;
- S_0 : Stock commandé mais qui n'est pas encore arrivé.

Encadré 8. Formule pour les niveaux de stock maximum et minimum et quantité à commander

- $C_A = C_T \div [R_M - (D_{OS} \div 30.4)]$
- $S_{min} = (L_T \times C_A) + S_S$
- $S_{max} = S_{min} + (P_P \times C_A)$
- Quantité à commander (Q_0) = $S_{max} - (S_0 + S_1)$

3.4 Utilisation rationnelle des médicaments antituberculeux

L'utilisation rationnelle de médicaments consiste à faire suivre un diagnostic correct par une prescription correcte, puis par l'étiquetage et la distribution du médicament et l'observance de ce traitement par le patient qui doit adhérer aux schémas thérapeutiques recommandés. La section 2 décrit l'utilisation de médicaments antituberculeux par les prestataires de soins et les patients. Le fait de prescrire et de distribuer les bons médicaments aux patients revêt une grande importance et il faut faire attention aux bonnes pratiques de prescription et de distribution. Les associations à doses fixes favorisent de bonnes pratiques et limitent les erreurs de prescription et de distribution puisque le nombre de comprimés est moindre.

Certains programmes de lutte contre la tuberculose utilisent les kits de médicaments du patient. Tous les médicaments pour la phase intensive sont mis dans une boîte qui porte le nom du patient. Ainsi, les médicaments sont disponibles pour ce patient lors de cette phase importante du traitement. Avec les associations à doses fixes, il devient plus facile de préparer les kits des patients. Mais l'utilisation de ces kits ne remplace pas DOT. La réussite du traitement dépend de l'observance du schéma thérapeutique, tant de la part du prestataire que du patient, et il revient aux responsables des PNLT de vérifier que les pratiques liées à l'utilisation des médicaments sont conformes aux directives standardisées de traitement. Certains indicateurs clés choisis (par exemple, pourcentage de nouveaux patients à frottis positif avec tuberculose pulmonaire recevant les médicaments corrects avec le dosage indiqué pendant la durée correcte, en fonction des directives standardisées de traitement) seront définis, puis adoptés par le système de suivi du Programme de lutte contre la tuberculose.

3.5 Système de notification des problèmes liés aux médicaments

Au niveau central, il convient de noter et de notifier à toutes les parties concernées tout problème au niveau des ADF, tel que vols, rappels du fournisseur, qualité médiocre et réactions adverses chez les patients. S'il n'existe pas un tel système, il est bon que le responsable du PNLA en adopte un en mettant au point des formulaires de notification de problème indiquant les personnes auxquelles ils doivent être envoyés et les mesures à prendre (voir également section 4).

3.6 Suivi et évaluation

Le programme de lutte contre la tuberculose assure le suivi de la gestion des médicaments par rapport aux activités planifiées en suivant des indicateurs notifiés régulièrement afin de vérifier qu'il dispose des bonnes quantités d'ADF et d'autres médicaments antituberculeux quand il en a besoin.

Les indicateurs proposés à cette fin sont les suivants :

- Pourcentage moyen de temps pendant lequel chaque ADF est en rupture de stock aux différents niveaux des formations sanitaires du Ministère de la Santé (MS) ;
- Pourcentage moyen de temps pendant lequel chaque ADF non périmée est disponible aux différents niveaux des formations sanitaires du MS ;

- Temps moyen (jours) nécessaire pour dédouaner des médicaments antituberculeux dans le port d'entrée ;
- Nombre de médicaments antituberculeux ADF qui ne passent pas le contrôle de qualité par rapport au nombre total de médicaments antituberculeux soumis au test.

Il existe des directives pour la formulation d'indicateurs appropriés pouvant être adaptées pour les programmes de lutte contre la tuberculose⁸. Actuellement, le partenariat Halte à la Tuberculose prête son concours à la formulation et au test sur le terrain d'indicateurs se rapportant à la gestion des médicaments antituberculeux, à l'exemple de ceux mentionnés ci-dessus. Normalement, ils devraient être formalisés à la fin de 2002 et ils auront bénéficié de l'apport d'un grand nombre de responsables des PNLT et responsables de la gestion de médicaments du MS.

3.7 Liste de vérification récapitulative pour une bonne gestion des médicaments antituberculeux

Les responsables du PNLT participent directement à un certain nombre de volets de la gestion des médicaments antituberculeux, par exemple la sélection et la quantification des ADF et autres médicaments antituberculeux. Si d'autres aspects relevant de la gestion des médicaments, tels que les achats, la distribution et le suivi ne relèvent pas toujours de la responsabilité directe du responsable du PNLT, celui-ci pourtant assume un rôle essentiel, encourageant de bonnes pratiques de gestion des médicaments au sein du Programme national de lutte contre la tuberculose. Voir le Tableau 8 pour une liste de vérification des activités.

Tableau 8. Liste de vérification du responsable des médicaments du PNLT

Phase	Activité	Détermination
Planification des produits	Choix des produits	• Stratégie DOTS et existence des protocoles de traitement normalisé
	Estimation et quantification des besoins en médicaments antituberculeux	• Notification des cas • Disponibilité des médicaments antituberculeux fabriqués localement
Achats de produits	Sélection des fournisseurs	• Communication ouverte et transparente avec l'industrie • Demande d'Expression d'Intérêt à l'industrie • Fournisseurs préqualifiés • Application des mécanismes d'examen

⁸ *Indicators for Monitoring National Drug Policies*, 2e éd. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999. (WHO/EDM/PAR/99.3).

Guide opérationnel pour les Programmes nationaux de lutte contre la tuberculose
sur l'introduction et l'utilisation des ADF

	Assurance de la qualité des produits et des sources	<ul style="list-style-type: none"> • Critères pour la préqualification des fabricants • Mise en œuvre d'un système de préqualification • Utilisation du Système OMS de Certification, d'inspection et de test d'assurance de la qualité des échantillons • Inspection physique avant l'expédition avec échantillonnage aléatoire pour les tests en laboratoire • Systèmes pour les dossiers et suivi de l'approvisionnement
	Dispositions concernant l'achat	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation continue des options d'achat, dont les achats nationaux/régionaux • Conditions concernant l'étiquetage et l'emballage spécial • Stocks de réserve/tampon • Gestion des dispositions d'achat
Distribution, utilisation rationnelle et suivi	Réception dans le pays	<ul style="list-style-type: none"> • Dédouanement, dont disponibilité de fonds pour le paiement des droits et douanes • Obtention des dépôts d'emménagement nécessaires à tous les niveaux • Inspection physique à l'arrivée de chaque expédition avec prise d'échantillon aléatoire pour les tests en laboratoire
	Distribution dans le pays	<ul style="list-style-type: none"> • Système logistique pour la distribution dans les bons délais à l'utilisateur final
	Utilisation rationnelle et suivi	<ul style="list-style-type: none"> • Prestataires de soins formés adéquatement • Systèmes de suivi et de notification

4. VÉRIFIER LA QUALITÉ DES ADF

Le traitement de la tuberculose à l'aide de médicaments de mauvaise qualité est cause non seulement d'échecs thérapeutiques mais cela facilite également la résistance aux médicaments. Il s'en suit de graves conséquences pour la santé de la population en général. Aussi, la qualité, l'innocuité et l'efficacité de tous les médicaments antituberculeux, dont les ADF, utilisés par un PNLT, revêtent-ils la plus grande importance pour combattre la maladie.

C'est au moment de sa conception et de sa production que l'innocuité, l'efficacité et la qualité sont intégrées au produit. Cela signifie que la qualité, l'innocuité et l'efficacité des ADF sont assurées au niveau de la fabrication, le fabricant devant respecter les bonnes pratiques de fabrication (BPF) et les spécifications de pharmacopée. Par ailleurs, un produit ADF qui a été fabriqué en observant tous les critères BPF et qui a passé tous les tests de laboratoire peut quand même perdre de sa qualité et devenir inefficace si les conditions d'emballage, de stockage et de transport sont laxistes. Aussi, s'ils veulent garantir que les ADF sont sûres, efficaces et de bonne qualité, les Programmes nationaux de lutte contre la tuberculose doivent établir un système d'assurance de qualité traitant des aspects suivants :

- Fabrication des produits ADF conformément aux normes et critères BPF ;
- Stockage, transport et distribution des produits ADF dans les bonnes conditions (à savoir, conditions indiquées par le fabricant et mentionnées sur les étiquettes des produits).

4.1 Adjonction d'un système d'assurance de qualité au programme national de lutte contre la tuberculose

En général, la complexité du système de l'assurance de la qualité (AQ) qui doit être mise sur pied dépend de l'existence et du bon fonctionnement d'une organisation de réglementation pharmaceutique, ainsi que du bon fonctionnement et de la fiabilité des activités d'enregistrement et d'inspection des médicaments.

4.1.1 Assurance de qualité quand il existe une organisation de réglementation pharmaceutique

En présence d'une organisation de réglementation pharmaceutique opérationnelle, le PNLT suivra les directives de cette organisation en travaillant conjointement avec ce dernier. Le programme n'achètera et n'utilisera que les ADF approuvées par l'organisation de réglementation. De plus, le PNLT devra :

- *Demander au fournisseur de présenter un exemplaire de l'autorisation de mise sur le marché (certificat d'enregistrement) émis par l'organisation de réglementation pharmaceutique pour vérifier que le produit est enregistré officiellement aux fins d'utilisation dans le pays exportateur.*
- *Vérifier avec l'organisation de réglementation pharmaceutique si le produit est enregistré dans le pays où il sera distribué.*

- *Demander au fournisseur de présenter un certificat de lot de type OMS* (voir Annexe 3) émis par le fabricant du produit. Un Certificat de Lot de Type OMS est différent du certificat normal d'analyse puisqu'il fournit également des informations sur les aspects suivants : 1) spécification du produit au moment de la distribution du lot et résultats de l'analyse complète du lot en question ; 2) enregistrement éventuel du produit dans le pays du fabricant ; 3) numéro de licence/brevet du produit (numéro d'enregistrement) ; 4) nom et adresse du détenteur du brevet et des licences, etc.
- *Faire une inspection physique à l'arrivée de l'expédition* – vérifier que les spécifications du contrat ont été respectées et noter tout problème visible. On pourra également prélever les échantillons aléatoires de chaque lot qui seront soumis à un test de laboratoire pour confirmer la qualité du lot.
- *Réaliser une surveillance de qualité pendant la distribution* – une surveillance de la qualité devra être faite une fois que les médicaments ADF se trouvent dans la chaîne de distribution. En effet, il faut s'assurer que le personnel concerné est qualifié, que les locaux de stockage et les conditions de transport sont adéquats et que les médicaments ne sont pas périmés. Le cas échéant, on pourra prélever des échantillons et les tester pour confirmer que la qualité du produit a été maintenue.
- *Mettre en place un système de notification des défauts du produit* – un système de notification des défauts du produit est mis en place pour les prestataires de soins qui prescrit les médicaments, ceux qui les distribuent, les responsables des dépôts, etc., afin qu'ils puissent notifier tout problème de qualité soupçonné ou confirmé. A cette fin, il faut se donner des procédures écrites et des formulaires pour notifier les médicaments défectueux. Tous les rapports doivent être revus soigneusement en utilisant le cas échéant des tests de laboratoire et les mesures appropriées seront prises, par exemple, rappels de produits. Il convient d'informer de cette situation l'organisation nationale de réglementation pharmaceutique.
- *Créer un système de rappel* – il est important de se donner un système pour rappeler rapidement les produits défectueux des formations sanitaires et des points de distribution. Des procédures écrites sont nécessaires à cette fin. Les dossiers de distribution doivent être maintenus à jour pour permettre un rappel efficace. Les rappels doivent être mis en route rapidement. On informera rapidement toutes les formations sanitaires et points de distribution où les ADF ont été distribuées de l'intention de procéder au rappel. Les produits rappelés doivent être gardés dans un endroit séparé et ils doivent être réconciliés avec les quantités distribuées. A cette fin, un rapport sera préparé aux fins de présentation à l'organisation de réglementation pharmaceutique.

4.1.2 Assurance de qualité quand il n'existe pas d'organisation nationale de réglementation pharmaceutique ni de système opérationnel d'enregistrement des médicaments

Quand il n'existe pas d'organisation de réglementation pharmaceutique, ou même s'il existe une telle organisation, mais aucun système opérationnel d'enregistrement des médicaments, c'est au

programme national de lutte contre la tuberculose qu'il incombe de vérifier que les produits ADF utilisés ont bien été fabriqués conformément aux critères BPF et que les produits sont sûrs, efficaces et de bonne qualité. Aussi, le PNLT doit-il créer son propre système d'assurance de qualité. Et pour cela, il recrutera un pharmacien qualifié qui sera responsable de l'assurance de qualité des produits achetés et qui exigera aux fournisseurs un certificat de type OMS formulé conformément au Système OMS de Certification sur la Qualité des Produits pharmaceutiques faisant l'objet du Commerce international, relatif à l'autorisation de mise sur le marché et au statut d'inspection du fabricant (voir section 4.4). Deux types de certificats sont demandés dans le cadre de ce système⁹:

- Un Certificat d'un Produit pharmaceutique (certificat du produit) émis par l'organisation de réglementation pharmaceutique du pays exportateur. Sur ce certificat figurent le nom et le dosage/présentation du produit, la DCI et la quantité d'ingrédients actifs par dose unitaire, le nom et l'adresse du détenteur du produit et/ou du fabricant, la formule du produit (composition complète y compris les excipients), ainsi que l'information sur le produit pour les professionnels de la santé et pour le public, tel qu'approuvé dans le pays exportateur.
- Un Certificat de lot d'un Produit pharmaceutique qui confirme que les lots individuels sont conformes à la qualité et à d'autres spécifications (émis généralement par le fabricant). Ce document est un instrument très important au niveau de l'acquisition de médicaments et, généralement, c'est un élément obligatoire du dossier d'appel d'offres.

Outre le fait de demander l'information susmentionnée, le responsable AQ du PNLT sera chargé des tâches suivantes :

- Réaliser des inspections physiques – inspections après l'expédition – chaque fois qu'arrivent des expéditions pour vérifier que les biens répondent aux spécifications (comparer la facture du fournisseur avec le bon d'achat/contrat original).
- Réaliser une surveillance de la qualité lors de la distribution, par exemple vérifier que les produits sont stockés correctement.
- Mettre en place un système de notification des défauts.
- Créer un système de rappel des produits.

S'il n'est pas possible de mettre sur pied un système AQ, le PNLT devra acheter les médicaments antituberculeux auprès de sources préqualifiées qui garantissent la qualité, l'innocuité et l'inefficacité des produits et qui se conforment aux BPF. Le PNLT et son pharmacien qualifié réaliseront, chaque fois que possible, une inspection sur place vérifiant que

⁹ Information supplémentaire : *Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products. A Manual for a Drug Regulatory Authority*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1998 (Regulatory Support Series, No.5, WHO/DMP/RGS/98.5). Egalement disponible sur l'URL: <http://www.who.int/medicines/library/qsm/manual-on-marketing/multisource-contents.html>

le fabricant respecte les critères actuels des BPF. On pourra appliquer à cette fin les directives de l'OMS sur les BPF.

4.2 Données sur la biodisponibilité et la bioéquivalence (interchangeabilité)

Une préparation d'associations à doses fixes qui répond aux normes de qualité doit également se conformer aux normes d'innocuité et d'efficacité puisque cela assure l'effet thérapeutique souhaité pour le patient. Il arrive pourtant qu'une préparation ADF qui répond aux normes de qualité ne soit pas biodisponible une fois administrée. En effet, les caractéristiques physiques de l'ingrédient actif, la composition du dosage et la méthode de fabrication peuvent influencer le taux et la mesure de l'absorption et les niveaux sanguins de l'ingrédient actif. Une étude sur la biodisponibilité/bioéquivalence doit être réalisée par le fabricant au cours du processus de conception de produit pour éviter qu'un tel problème ne survienne.

Le problème de la biodisponibilité est davantage apparent si un médicament ADF, qui est généralement acheté auprès d'un seul fabricant, est remplacé par le même médicament, avec le même dosage et dans la même quantité, mais auprès d'un fabricant différent. Même quand les deux produits contiennent la même quantité d'ingrédients actifs, la nouvelle préparation risque de ne pas avoir le résultat thérapeutique souhaité. Aussi, une étude comparative de la biodisponibilité revêt-elle une grande importance. Deux produits pharmaceutiques sont bioéquivalents s'ils sont équivalents du point de vue pharmaceutique et si leur biodisponibilité, après l'administration de la même dose, est analogue à un tel point qu'on peut s'attendre à ce qu'ils aient essentiellement les mêmes effets.

Les fournisseurs doivent présenter des données sur la biodisponibilité/bioéquivalence (se rapporter aux directives de l'OMS sur les études de la bioéquivalence)¹⁰ pour confirmer que les produits ADF utilisés par le programme de lutte contre la tuberculose auront le résultat thérapeutique souhaité. C'est surtout pour les ADF qui contiennent de la rifampicine que ces données sont particulièrement importantes lors de l'achat. Le responsable du PNLA ou le responsable de l'achat devra obtenir l'information suivante du fournisseur :

- Détails de l'étude sur la biodisponibilité/bioéquivalence, dont la conception de l'étude, les méthodes utilisées, les méthodes de calcul, les résultats et l'évaluation de toutes les composantes des ADF contenant de la rifampicine.
- Profil de dissolution du même lot utilisé pour l'étude de biodisponibilité/ bioéquivalence de toutes les composantes (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol).
- Données sur la dissolution pour les lots spécifiques expédiés (demandées avec chaque livraison des ADF).

¹⁰ Information supplémentaire : *Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products. A Manual for a Drug Regulatory Authority*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1998 (Regulatory Support Series, No.5, WHO/DMP/RGS/98.5). Egalement disponible sur l'URL:
<http://www.who.int/medicines/library/qsm/manual-on-marketing/multisource-contents.html>.

4.3 Test de laboratoire

Un laboratoire public de contrôle des médicaments qui fonctionne correctement constitue un volet réglementaire important de tout système AQ puisqu'il réalise les tests nécessaires pour déterminer si les médicaments sont conformes aux spécifications données. Dans les pays où existe un tel laboratoire, le responsable du PNLT et/ou son personnel pourront décider d'envoyer des échantillons de médicaments pour faire un test de la qualité. Des méthodes et techniques de pharmacopée acceptées/adoptées seront utilisées pour faire le test des échantillons d'ADF. Ces méthodes conformes à la pharmacopée portent généralement sur les éléments suivants :

- test pour l'uniformité des unités de dosage du point de vue poids pour les comprimés et volume pour les ampoules/fioles ;
- identification des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) (pour ADF à 4 médicaments : rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol) ;
- test de dissolution ;
- test du contenu de chaque ingrédient actif.

La Pharmacopée des Etats-Unis et le Formulaire national (USP 25/NF 20) ont communiqué récemment des méthodes et procédures de test pour les préparations ADF à 4 médicaments contenant de la rifampicine, de l'isoniazide, de la pyrazinamide et de l'éthambutol.

Après chaque test analytique, le laboratoire émet un certificat d'analyse indiquant la qualité des ADF. Le certificat devrait indiquer clairement si l'échantillon ADF est conforme aux spécifications indiquées.

4.4 Système OMS de Certification

Le Programme de Certification de l'OMS sur la Qualité des Produits pharmaceutiques faisant l'objet du Commerce international a démarré en 1975. L'OMS a mis sur pied ce système pour aider les pays en développement ne disposant pas d'organisation nationale de réglementation pharmaceutique, ou ceux avec des organisations peu développées, incapables de garantir la qualité, l'innocuité et l'efficacité des médicaments importés, afin qu'ils puissent obtenir une certaine assurance des organisations réglementaires des pays exportateurs. Ce Système ne se substitue pas aux organisations réglementaires des pays importateurs. Certes l'OMS a mis en place le Système mais celui-ci n'émet pourtant pas des certificats et n'apporte aucune garantie sur la fiabilité d'organisations réglementaires qui accordent les certificats. La fiabilité de l'information apportée par les pouvoirs réglementaires dépend de leur honnêteté et de leur compétence. Aussi, les organisations de réglementation pharmaceutique des pays importateurs, ainsi que des programmes tels que les PNLT, doivent vérifier que les organisations qui accordent des certificats fonctionnent correctement et sont fiables. Il faut se rappeler que certains pays qui émettent des certificats n'ont pas accepté officiellement par écrit de participer au Programme. La liste des pays participant est publiée par l'OMS et elle est également disponible sur le site Web de l'OMS à l'adresse suivante :

<http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/drugregul/certification/certifsch-aplha.html>. Par ailleurs, cette liste ne signifie pas que les pouvoirs réglementaires figurant dans la publication de l'OMS ou sur le site Web ont été certifiés par l'OMS. La vérification d'une telle compétence n'entre pas dans la mission de l'OMS. Le Système, en dépit de ses restrictions,

est néanmoins très utile s'il est exécuté correctement et il faudrait toujours demander aux exportateurs de fournir ces certificats.

4.5 Faciliter l'enregistrement des médicaments

La tuberculose est l'un des plus graves problèmes de santé dans un grand nombre de pays. Pour en profiter ces pays doivent s'assurer de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité des ADF et autres médicaments antituberculeux, vérifiant qu'ils sont disponibles et abordables. Dans un grand nombre de pays, le temps passé à évaluer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments est trop long, retard se répercutant sur la disponibilité en temps opportun de ces médicaments dont on a pourtant tant besoin pour soigner les patients. Certes, il est très important de vérifier l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments mais, dans l'optique santé publique, la disponibilité en temps voulu des médicaments est tout aussi importante. Par conséquent, les organisations de réglementation pharmaceutique doivent-ils mettre en place des mécanismes qui facilitent la distribution rapide des médicaments tout en évitant de compromettre l'innocuité et la qualité des médicaments. Un système de procédure accélérée est nécessaire. Les organisations de réglementation pharmaceutique devront suivre, le cas échéant, les pratiques existantes d'enregistrement.

5. COMMENT INTRODUIRE ET ADOPTER UN SCHEMA THERAPEUTIQUE AVEC DES ADF À 4 MÉDICAMENTS/ADF A 2 MÉDICAMENTS : PLANIFIER ET METTRE EN ŒUVRE UN « SCÉNARIO »

5.1 Le défi à relever

Une fois prise la décision d'adopter un schéma thérapeutique d'ADF à 4 médicaments, plusieurs obstacles se dressent et il faut commencer à planifier attentivement.

Premièrement, il est capital que la transition se déroule harmonieusement, c'est-à-dire sans interruption aux niveaux de l'approvisionnement et du traitement, afin de ne pas mettre en danger la santé des patients suite à une longue attente pour recevoir les médicaments antituberculeux. De fait, le changement ne saurait se faire tant que les nouveaux médicaments ne sont pas dans le pays – suite au coût élevé des médicaments, aucun programme ne pourrait se permettre d'acheter des stocks parallèles pour les anciens et les nouveaux schémas thérapeutiques au cas où le changement s'avèrerait problématique. En d'autres mots, une fois le processus enclenché, il n'est pratiquement plus possible de faire marche arrière. Le moment où l'on commande les nouvelles ADF est le point de non-retour.

Même une étude pilote dans un district ou un dispensaire ne dispose pas d'une période de grâce car, si l'étude est réussie, il est impensable de vouloir revenir temporairement en arrière pour utiliser les anciens médicaments à la fin de l'étude jusqu'à ce qu'arrive la commande de nouveaux médicaments pour le programme entier.

Par ailleurs, cela ne veut pas dire qu'il ne faudrait commencer dans une ou deux régions pour acquérir de l'expérience et ensuite, ajuster les plans au fur et à mesure pour les étendre sur l'ensemble du programme.

Aussi, vaudrait-il mieux démarrer dans des régions où les circonstances sont les plus favorables (voir Activité 13 dans la section 5.3.3). Par ailleurs, on peut également démarrer dans deux endroits, par exemple, un dispensaire dans une grande ville et un autre dans une région rurale.

L'opération ne pourra réussir que si l'on gagne la confiance du personnel de santé à tous les niveaux du programme et si l'on peut compter sur son entière collaboration. Il faudra également compter sur la collaboration de ceux extérieurs au programme pour que l'entreprise réussisse. La planification et l'exécution de deux processus séparés constituent un second défi lors de la transition aux ADF (voir section 5.4) :

- 1) le processus de préparer et d'introduire les nouveaux schémas thérapeutiques au sein du programme, dont la planification de la logistique ; et
- 2) le processus de commander et de recevoir les nouveaux médicaments.

Ces deux processus sont reliés par des activités-relais.

Troisième défi : comment gérer les stocks des anciens médicaments tout en évitant autant que possible de gaspiller les ressources (discussion plus approfondie des Activités 7 et 23 dans la section 5.3).

Ces trois défis à relever brossent un tableau particulier au niveau de la planification opérationnelle et, par conséquent, il est essentiel de procéder à une préparation attentive.

En dernier lieu, il faut se rappeler que le changement aux formulations ADF à 4 médicaments/ADF à 2 médicaments peut également servir à étendre la couverture DOTS sur l'ensemble du programme.

5.2 Planification

La transition doit être soutenue par une planification attentive (Encadré 9) et un scénario soigneusement conçu.

Encadré 9. Les quatre grandes phases du processus de transition

- Prise de décision
- Phase de préparation
- Mise en œuvre initiale
- Mise en œuvre intégrale

L'emploi d'un cadre logique facilite cette transition. Il existe plusieurs logiciels pour concevoir un cadre logique. On peut également utiliser un programme de planification de projet (mais il faut se rappeler qu'il faut du temps et des efforts pour apprendre à exécuter de nouveaux logiciels).

Il existe pourtant une solution plus simple, l'utilisation d'un tableur qui suffit dans la plupart des cas.

Un exemple de plan de planification à l'aide d'un tableur est donné à l'intérieur de la couverture au verso. Les deux grands processus sont appelés *gestion de programme* et *gestion de médicaments* avec, à l'appui, les principales étapes ou activités de chacun. Les activités-relais, où les deux processus se joignent et où l'avancement de l'un dépend des résultats de l'autre, sont indiquées en caractères gras.

Des activités supplémentaires viennent s'ajouter en fonction des circonstances locales.

Tout au long de la planification, il est très important d'indiquer, pour chaque activité et sous-activité, les délais et critères mesurables qui déterminent si l'activité a été achevée avec succès et, surtout, le nom de la personne responsable pour chaque activité.

Le processus est divisé en quatre grandes phases :

- Prise de décision
- Phase de préparation

- Mise en œuvre initiale
- Mise en œuvre intégrale

Ces phases sont discutées plus dans le détail ci-après.

5.3 La démarche

5.3.1 Phase décisionnelle

Certaines tâches devront être exécutées et certaines informations devront être disponibles avant de prendre une décision. Une telle information revêt une importance capitale à la prise d'une décision bien étayée et pour expliquer à toutes les parties concernées, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur du programme, par exemple au personnel responsable du financement et de la planification, pourquoi il est souhaitable de procéder au changement.

Gestion de programme :

- Activité 1 Définir le coût par patient en comparaison au coût actuel.
- Activité 2 Envisager surtout l'utilisation des ADF de 4 médicaments pour la phase intensive de traitement et fonder les calculs sur les comprimés isolés ou emballages sous blisters en fonction du type de conditionnement qui sera utilisé par le PNLT. Il est utile à cet effet de demander l'avis du personnel dans les dispensaires.
- Activité 3 Décider de la forme et de la couleur des comprimés, comment ils seront marqués etc. En effet, quand les médicaments sont achetés tout spécifiquement pour le programme, c'est chose possible et les fabricants sont souvent d'accord, surtout s'ils sont informés de ces changements à l'avance. De plus, on demandera l'opinion du personnel qui distribue les médicaments.
- Activité 4 Calculer la valeur de la prochaine commande de médicaments et également ce que le changement lui-même coûtera.

Gestion des médicaments :

- Activité 1 Faire un inventaire de toutes les formes pharmaceutiques utilisées actuellement par le programme et par le pays entier, y compris le secteur privé. Il est également important de connaître les médicaments antituberculeux qui sont enregistrés par l'organisation de réglementation pharmaceutique.

Une fois les ADF choisies, vérifier avec l'organisation de réglementation pharmaceutique leurs conditions d'enregistrement et voir si des exceptions et/ou enregistrements rapides sont possibles. On recommande généralement de suivre, dans la mesure du possible, les politiques normales d'enregistrement de sorte à ne pas créer de problème à l'avenir.

Activité-relais 5

En se fondant sur l'information provenant de la *gestion de programmes* et de la *gestion des médicaments*, prendre une décision bien fondée pour passer aux ADF de 4 médicaments/ADF de 2 médicaments.

5.3.2 Préparation

La préparation commence une fois qu'on a décidé d'adopter le nouveau schéma thérapeutique.

Gestion de programme :

- Activité 6 Organiser l'impression des nouveaux manuels du PNLT sur les ADF et les formulaires de compte rendu. Avant que les manuels ne soient imprimés (cela prend du temps), faire circuler une note avec les détails sur les nouveaux schémas thérapeutiques et les ADF auprès de tout le personnel du PNLT. Contrôler et ajuster, le cas échéant, le système de distribution et de suivi du stock de médicaments et vérifier si le texte actuel dans le manuel est toujours valable.
- Activité 7 L'introduction des nouvelles présentations pharmaceutiques signifie que les stocks restants devront être rappelés ou redistribués à des hôpitaux spécialisés où les médicaments peuvent être employés. Il faudra donc élaborer un plan de rappel et réserver un espace d'emménagement. En général, il est plus facile de rappeler dans un seul endroit tous les médicaments qui ne servent plus, de préférence dans une pharmacie centrale, et de les redistribuer à partir de là. A ce stade, il faudra estimer la quantité de médicaments en question et voir quelle est la meilleure solution. Dans certains cas, les responsables du PNLT pourront négocier avec les fournisseurs pour qu'ils reprennent les anciens stocks et les remplacent avec des ADF (parfois gratuitement, parfois en payant). Les résultats ou produits obtenus à l'issue de l'Activité 6 (le nouveau manuel du PNLT, la circulaire, le plan de rappel, les données sur les anciens stocks) devront être présentés aux fins de vérification auprès des pharmacies centrales et autres organisations publiques concernés. [Note : Dans la période de transition, il vaut mieux garder un certain stock des comprimés isolés plutôt que d'être en rupture de stock avant que n'arrivent les ADF.]
- Activité 8 Obtenir les fonds et imprimer les nouveaux manuels ajustés.
- Activité 9 Dès que les manuels sont prêts ou quand les circulaires préliminaires ont été distribuées, on pourra informer toutes les parties concernées (y compris, dans certains cas, le secteur privé) des changements à venir. Une fois obtenu le financement nécessaire, on organisera la formation et les séminaires pour le personnel du PNLA, afin de leur présenter les nouveaux schémas thérapeutiques et les changements qui seront portés au système de suivi et de distribution des médicaments.
- Activité 10 Déterminer la première date d'arrivée possible des nouvelles ADF et la date de démarrage effective à laquelle les premiers patients recevront les nouveaux médicaments. Ces dates peuvent être calculées en fonction de la date prévue de

rupture de stock en ce qui concerne les produits actuels et du temps d'attente pour l'arrivée des nouvelles ADF.

- Activité 11 Calculer la quantité de médicaments isolés qui doivent être gardés dans les centres de référence pour le traitement des patients avec de graves réactions adverses. Ces patients seront traités uniquement dans les services spécialisés.

Gestion des médicaments :

- Activité 2 Organiser un audit pour déterminer le stock actuel de tous les médicaments antituberculeux à tous les niveaux du programme, le nombre exact de patients inscrits dans les registres et la taille des stocks tampons nécessaires.

- Activité 3 Calculer la taille et la valeur de la première commande des ADF.

- Activité 4 Réexaminer les normes de qualité utilisées et/ou prévues pour les ADF. Une attention particulière doit être accordée aux tests sur la biodisponibilité de la rifampicine dans les ADF, ainsi qu'à la qualité et à la source des matières premières de la rifampicine.

- Activité 5 Définir les spécifications pour l'étiquetage et l'emballage en fonction du résultat de l'Activité 3 de la gestion de programme.

- Activité 6 Déterminer la méthode de l'acquisition en fonction de la valeur de la commande (généralement appel d'offres restreint auprès de fournisseurs préqualifiés) et obtenir les fonds nécessaires. A présent, la phase de préparation aboutit à deux scénarios, l'un pour la gestion de programme et l'autre pour la gestion des médicaments :

Activité-relais 12

Gestion de programme (décider du calendrier et rédiger le scénario de transition avec la date de l'arrivée des médicaments, les séminaires de préparation du personnel, la date de démarrage de DOTS avec les nouvelles ADF).

Activité-relais 7

Gestion de médicaments (fixer le calendrier des achats avec les dates pour les appels d'offres, l'ouverture des plis, la disponibilité des fonds, la date du contrat, la durée de la production, l'AQ et l'expédition, la livraison et le paiement).

Chacun de ces scénarios peut être récapitulé sous forme de calendrier de planification.

5.3.3 Mise en œuvre initiale

Gestion de programme :

- Activité 13 Déterminer les critères auxquelles devra remplir une unité administrative avant d'autoriser l'introduction des ADF, par exemple, formation du personnel, qualité de la tenue des dossiers, mise à jour des registres. Ces critères s'appliquent à

chaque district qui commence à utiliser les nouveaux protocoles ADF. Il est important de former les agents de santé en matière d'utilisation des ADF et nouvelles posologies.

- Activité 14 Fixer des normes par lesquelles on pourra par la suite décider objectivement si l'introduction des nouveaux schémas thérapeutiques a été réussie ou non, c'est-à-dire :
- observance du patient
 - acceptation du patient
 - acceptation de l'agent de santé
 - effets secondaires
 - conversion des frottis après 2 mois
 - et surtout, fixer la date pour l'achèvement et l'évaluation de la période d'introduction, à savoir 8 semaines après l'introduction des ADF. En effet, on devrait noter des améliorations au niveau du traitement des patients
- Activité 15 Choisir des sites pour la mise en œuvre initiale. Il est très important que le premier site soit choisi de manière à offrir les conditions les plus favorables à la réussite de l'opération.
- Activité 16 Organiser séminaires pour susciter le soutien de tout le personnel, une fois les premiers sites choisis.

Gestion des médicaments :

Activité 8 Mettre en place un mécanisme de suivi systématique des achats.

Activités 9–11 Décrire les principales étapes de la passation de marché, en supposant que le responsable du programme suive uniquement l'état d'avancement et ne s'occupe pas des achats en eux-mêmes (se rapporter à la section 3).

Activité-relais 17 *Gestion de programme*

Activité-relais 12 *Gestion de médicaments*

Accepter les ADF à l'arrivée dans le pays et ensuite, les distribuer aux formations initiales.

Gestion de programme :

Activité 18 Démarrer les nouveaux schémas thérapeutiques. A ce stade, il a été décidé de la manière dont ils seront effectivement dispensés à tous les patients, anciens et nouveaux, et on a également déjà décidé si les ADF seront adoptées en une seule fois ou progressivement pour les patients nouvellement diagnostiqués. En effet, tous ces aspects ont été décidés lors du processus décisionnel et des séminaires d'introduction.

Procéder aussi rapidement que possible au rappel des stocks existants des anciennes formulations lorsqu'on dispose de stocks adéquats des nouveaux médicaments en fonction des règles formulées dans le cadre de l'Activité 7. Cela

permettra également de montrer au personnel de santé de la zone pilote que seuls les nouvelles ADF seront utilisées à partir de maintenant.

Activités 19 et 20

Suivre les progrès pour juger des améliorations pouvant être faites avant d'introduire les ADF dans le reste du pays.

Gestion des médicaments : Tout ce qu'il reste à faire à présent, c'est de payer les factures et de suivre les éventuelles réclamations d'assurance ou de qualité.

5.3.4 Mise en œuvre intégrale

Activité 21 Avant que le changement ne puisse être appliqué à d'autres domaines du programme, tel que planifié auparavant, il faudrait utiliser les résultats de l'introduction pilote pour ajuster, le cas échéant, le scénario, le choix des nouvelles régions, le calendrier d'introduction et même le manuel et le système de commande et de distribution des médicaments.

Activités 22–28

Ces activités, qui consistent à étendre l'utilisation des nouvelles ADF au reste du pays en fonction des plans ajustés auparavant, répètent de fait ce qui a été fait dans la phase pilote. L'activité est relativement facile dans l'optique gestion de programme puisque le travail essentiel a été accompli et que toutes les conditions sont en place pour faire de la transition une réussite.

ANNEXE 1. GLOSSAIRE ET UTILISATION DES TERMES

Les termes ci-après sont définis tout particulièrement aux fins du présent manuel. Ils sont parfois définis autrement dans d'autres documents et même dans les Annexes dans ce guide qui, dans certains cas, ont été publiés il y a quelques années.

Abandon : Patient interrompant son traitement pendant au moins deux mois

Assurance de qualité : Concept de large porté recoupant tous les aspects qui exercent une influence, individuelle ou collective, sur la qualité d'un produit. C'est l'ensemble des arrangements pris dans le but de vérifier que les produits pharmaceutiques sont de la qualité requise pour l'emploi pour lequel ils sont prévus.

Autorisation de mise sur le marché : Document officiel émis par une organisation compétente de réglementation pharmaceutique aux fins de distribution gratuite ou de commercialisation d'un produit dont a examiné l'innocuité, l'efficacité et la qualité. Cette autorisation doit spécifier le nom du produit, la présentation ou forme pharmaceutique, la formule quantitative (y compris les excipients) par dose (en utilisant la DCI ou le cas échéant les noms génériques), la durée et les conditions de conservation et les caractéristiques du conditionnement. Sont également spécifiés tous les détails sur lesquels repose l'autorisation (par exemple, « Le produit doit se conformer à tous les détails tel que mentionnés dans votre demande et modifiés dans la correspondance ultérieure »). En outre, l'autorisation stipule l'information sur le produit approuvée par les professionnels de la santé et le public, la catégorie de ventes, le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation et la période de validité de l'autorisation. Une fois que l'autorisation est accordée de mettre tel ou tel produit sur le marché, celui-ci est porté sur une liste de produits autorisés – le *registre* – et par conséquent, on dit souvent que le produit est « enregistré ». Parfois cette autorisation est également appelée licence de produit ou brevet.

Autorisation provisoire de mise sur le marché : Autorisation temporaire suivant un premier inventaire du marché, en attendant une approbation complète en fonction de l'évaluation de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité.

Biodisponibilité : Taux et mesure de la disponibilité d'un principe actif de telle forme pharmaceutique telle que déterminée par sa concentration dans la circulation systématique ou par son excrétion dans l'urine.

Bioéquivalence : Deux produits pharmaceutiques sont bio-équivalents s'ils sont équivalents du point de vue pharmaceutique et si leurs biodisponibilités (taux et mesure de la disponibilité), après administration de la même dose molaire sont analogues au point où on peut s'attendre à ce que leur effet soit essentiellement le même.

BPF (bonnes pratiques de fabrication) : Normes établies par l'OMS et de nombreux gouvernements nationaux à l'intention des fabricants pharmaceutiques. S'agissant de critères se rapportant au personnel, aux structures, à l'équipement, au matériel, aux procédures de fabrication, à l'emballage, au conditionnement, au contrôle de qualité et, dans la plupart des cas, au test de stabilité.

Cadre logique : L'approche du cadre logique est utile pour la planification en groupe. Elle repose sur des méthodes et outils spécifiques, la collaboration d'une équipe multidisciplinaire, l'utilisation d'outils visuels et elle suit des étapes spécifiques, par exemple, mise en place du groupe de planification, identification des principales parties concernées, analyse du problème, analyses des objectifs, analyse de la stratégie, éléments du projet ainsi que suivi.

Cas chronique de tuberculose : Patient ayant continué de donner ou donnant de nouveau des frottis d'expectoration positif après avoir terminé un retraitement.

Cas d'échec : Patient qui, encore en traitement, continue de donner des frottis positifs 5 mois ou plus après le début du traitement.

Cas de retraitement : Patient traité auparavant dont le traitement a échoué, qui a interrompu son traitement ou qui fait une rechute.

Cas de tuberculose extrapulmonaire : Cas de tuberculose qui atteint des organes autres que les poumons, par exemple la plèvre, les ganglions lymphatiques, l'abdomen, l'appareil génital, les voies urinaires, la peau, les articulations et les os et les méninges. Le diagnostic se fonde sur le frottis positif ou les faits histologiques ou signes cliniques d'une maladie extra pulmonaire active et le clinicien prendra donc la décision de prescrire une chimiothérapie antituberculeuse complète. *NB* : Un patient diagnostiqué avec la tuberculose pulmonaire aussi bien que la tuberculose extra-pulmonaire doit se classifier comme un cas de TB pulmonaire.

Cas de tuberculose : Patient avec test bactériologique confirmant la tuberculose ou cas de TB diagnostiqué par un clinicien. Toute personne traitée pour tuberculose doit être notifiée.

Cas (tuberculose) pulmonaire à frottis négatif : Tuberculose pulmonaire ne répondant pas aux critères d'un cas à frottis positif. Critères de diagnostic : au moins trois recherches négatives au microscope des bacilles acido-alcoolrésistants et anomalies radiologiques évocatrices d'une TB pulmonaire active ; absence de réponse à un traitement par un antibiotique à large spectre ; décision prise par un médecin de donner une chimiothérapie antituberculeuse complète ; ou alors culture positive mais résultats négatifs des frottis d'expectoration (pas de bacilles acido-résistant).

Cas (tuberculose) pulmonaire à frottis positif : Bacilles acido-alcoolrésistants retrouvés par microscopie dans au moins deux échantillons d'expectoration donnés par le malade ; bacilles acido-alcoolrésistants retrouvés par microscopie dans un échantillon et anomalies radiologiques évocatrices d'une TB pulmonaire ; ou bacilles acido-alcoolrésistants retrouvés dans au moins un échantillon d'expectoration et *M. tuberculosis* mis en évidence par culture sur cet échantillon.

Certificat de lot : Document contenant une information, tel que spécifié dans l'Annexe 3 de ces directives, qui sera normalement donnée par le fabricant pour chaque lot ou qui sera validée ou communiquée par les pouvoirs compétents du pays exportateur, surtout pour les vaccins, les sérums et autres produits biologiques. Le certificat de lot accompagne toute expédition importante.

Certificat de produit : Document contenant une information, tel que spécifié dans l'Annexe 2 de ces directives, qui est validée et émise pour un produit spécifique par les pouvoirs compétents du pays exportateur aux fins d'utilisation par les organes réglementaires du pays importateur ou le cas échéant par les services responsables des achats.

Certificat type OMS : Un certificat d'un produit pharmaceutique du type défini dans le Système OMS de certification sur la qualité des produits pharmaceutiques faisant l'objet du Commerce international (voir Annexes 2 et 3).

Conditions normales de stockage : Emmagasiner dans des locaux sans humidité et bien ventilés à des températures entre 15 °C et 25 °C ou pouvant aller suivant les conditions climatiques jusqu'à 30 °C. Toute odeur suspecte, autres indications de contamination et lumière vive sont à proscrire.

Contrôle de qualité : Concerne l'échantillonnage, les caractéristiques et tests ainsi que l'organisation, la documentation, l'acceptation ou le refus garantissant que les tests indiqués sont effectivement réalisés et que les matières premières, les produits semi-finis et finis ne sont acceptés aux fins de consommation, vente et approvisionnement que lorsque la qualité est jugée satisfaisante.

Date de péremption : Le fabricant indique sur le conteneur ou boîte d'un produit la date jusqu'à laquelle le produit se conservera dans de bonnes conditions d'emmagasinage. Cette date est définie pour chaque lot en ajoutant la période de conservation à la date de fabrication.

Désintégration : Rompre un comprimé ou une capsule en granulés dans une solution liquide.

Dissolution : Ecraser de fines particules en molécules ou ions dispersés de manière homogène dans une solution liquide.

Durée de conservation : Période pendant laquelle un médicament devrait conserver, s'il est stocké correctement, toutes ses caractéristiques et spécifications, tel qu'indiqué par des études de stabilité sur un certain de lots des produits. La durée de conservation est utilisée pour fixer la date de péremption de chaque lot.

Enregistrement : Tout système réglementaire d'approbation nécessaire au niveau national en tant que préalable de l'introduction d'un produit pharmaceutique sur le marché. Voir également : *autorisation de mise sur le marché*. On préférera les termes *enregistrement provisoire* ou *autorisation provisoire de mise sur le marché* bien que certains pays n'aient pas de catégorie séparée d'autorisation provisoire de mise sur le marché.

Enregistrement provisoire : voir *autorisation provisoire de mise sur le marché*.

Equivalence pharmaceutique : Les produits sont des équivalents pharmaceutiques s'ils contiennent la même quantité des mêmes ingrédients actifs avec la même présentation ou forme pharmaceutique ; s'ils répondent aux mêmes normes et s'ils comportent la même voie

d'administration. Ils risquent de ne pas être des équivalents thérapeutiques suite à des différences au niveau des excipients et/ou des méthodes de fabrication.

Equivalence thérapeutique : Deux produits pharmaceutiques sont des équivalents thérapeutiques s'ils sont équivalents du point de vue pharmaceutique et, si après l'administration de la même dose molaire, leurs effets du point de vue efficacité et innocuité sont essentiellement les mêmes, tel que déterminés par les études adéquates cliniques ou in vitro, de bioéquivalence et de pharmacodynamique.

Étiquetage : Voir *étiquetage du conteneur et information sur le produit*.

Étiquetage du conteneur : Toute information qui figure sur un conteneur, y compris sur l'emballage extérieur, par exemple le carton.

Fabrication : Toutes les activités dont l'achat de matériaux et de produits, la production, le contrôle de qualité, la mise sur le marché, l'emmagasinement, l'expédition des produits finis et les contrôles connexes.

Formulation : La composition de telle forme pharmaceutique dont les caractéristiques de ses matières premières et les opérations requises de transformation.

Information sur le produit : Il s'agit de l'information destinée aux professionnels de la santé et au public (dépliant du client), tel qu'approuvée dans le pays exportateur et le cas échéant une fiche d'informations ou récapitulatif des caractéristiques du produit approuvé par l'organisation réglementaire.

Ingrédient pharmaceutique actif (IPA) : Substance ou composé qui est utilisé dans la fabrication d'un produit pharmaceutique, par exemple, un composé actif (ingrédient).

Interchangeabilité : Un produit pharmaceutique interchangeable est un produit qui est équivalent du point de vue thérapeutique à un produit de référence.

Licence : voir *autorisation de mise sur le marché*.

Licence/brevet du produit : Document officiel émis par l'organisation réglementaire compétente aux fins de commercialisation ou de distribution gratuite d'un produit. Il spécifie le nom du produit, la présentation, la formule quantitative (y compris les excipients) par dose (en utilisant la DCI ou le cas échéant les noms génériques), la durée de conservation et les conditions d'emmagasinement ainsi que les caractéristiques de l'emballage. Il spécifie également toute l'information approuvée à l'intention des professionnels de la santé et du public (sauf l'information promotionnelle), la catégorie des ventes, le nom et l'adresse du détenteur de la licence/autorisation de mise sur le marché et période de validité de la licence.

Lot : Une quantité définie de matières premières, de matériel d'emballage ou de produits transformés, par l'entremise d'un seul processus ou d'une série de processus, de sorte à ce qu'ils deviennent homogènes.

Matières premières : Toute substance de qualité définie utilisée dans la fabrication d'un produit pharmaceutique, exception faite du matériel d'emballage.

Médicament : Toute substance ou produit pharmaceutique aux fins d'utilisation humaine ou vétérinaire qui vise à modifier ou à examiner les systèmes physiologiques ou états pathologiques pour le bien du récipiendaire.

Médicaments enregistrés : Produits pharmaceutiques disposant de l'autorisation de mise sur le marché.

Nouveau cas de tuberculose : Patient qui n'a jamais été traité auparavant pour tuberculose ou qui a pris des antituberculeux pendant moins d'un mois.

Numéro du lot : Combinaison distincte de chiffres et/ou de lettres qui identifie tout spécifiquement un lot sur l'étiquette, les dossiers du lot et les certificats d'analyse, etc.

Organisation de réglementation pharmaceutique : Entité nationale qui administre l'ensemble des activités de réglementation des produits pharmaceutiques dont les fonctions suivantes : autorisation de mise sur le marché de nouveaux produits et variation des produits existants ; tests de laboratoire avec contrôle de qualité ; suivi des réactions indésirables aux médicaments ; diffusion de l'information sur les médicaments et promotion de l'utilisation rationnelle des médicaments ; inspections des bonnes pratiques de fabrication et autorisation/licence pour les fabricants, grossistes et distributeurs ; exécution des opérations et suivi de l'utilisation des médicaments.

Présentation : Forme pharmaceutique d'un produit (par exemple comprimé, capsule, injection, sirop, suppositoire).

Produit de référence : Produit pharmaceutique avec lequel le nouveau produit doit être interchangeable dans la pratique clinique. Le produit de référence est normalement le produit innovateur dont on a établi l'efficacité, l'innocuité et la qualité. Si le produit innovateur n'existe pas, le produit numéro un sur le marché pourra servir de produit de référence du moment que sont justifiées et démontrées son efficacité, son innocuité et sa qualité.

Produit fini : Produit qui a traversé toutes les étapes de la production, y compris son emballage dans le conteneur final et son étiquetage.

Produit pharmaceutique : Tout médicament destiné à l'utilisation humaine ou administré à des animaux produisant de la nourriture, représenté dans sa forme pharmaceutique finale ou comme principe actif de cette forme, soumis à la législation pharmaceutique dans le pays exportateur et dans le pays importateur.

Produit pharmaceutique multisource (générique) : Ces produits sont équivalents du point de vue pharmaceutique mais pas forcément thérapeutique. Les produits pharmaceutiques multisources qui sont équivalents du point de vue thérapeutique sont interchangeables.

Produits génériques : Le terme *produit générique* a parfois des significations différentes selon les juridictions. Aussi, est-il recommandé d'éviter dans la mesure du possible ce terme et d'utiliser à la place le terme *produit pharmaceutique multisource* (voir ci-dessus). Les produits génériques seront vendus soit avec le nom générique soit avec le nom de la marque déposée. Ils peuvent être vendus avec des présentations ou concentrations différentes de celles du produit innovateur. Quand le terme *produit générique* est utilisé, cela signifie un produit pharmaceutique, généralement interchangeable avec le produit innovateur, généralement fabriqué sans l'autorisation de la société du produit innovateur et commercialisé après l'expiration du brevet ou d'autres droits exclusifs. Le terme ne doit être confondu avec les noms génériques des IPA.

Rechute : Tout patient déclaré guéri auparavant et qui a un nouvel épisode de TB avec frottis positif.

Registre : Liste des produits pharmaceutiques autorisés aux fins de vente dans un pays particulier. La liste est maintenue à jour par les pouvoirs de réglementation pharmaceutique du pays en question.

Stock tampon : Stock de réserve ou de sécurité que l'on garde disponible pour se protéger des ruptures de stock dues à des retards de livraison ou à une augmentation imprévue de la demande. En théorie, le stock tampon est différent du stock de roulement mais dans la pratique, il s'agit de la même chose.

Temps d'attente : Le laps de temps qui s'écoule pour procéder aux achats. Le cycle démarre quand les nouveaux stocks sont commandés et se termine quand les stocks sont reçus et disponibles aux fins d'utilisation. Le temps d'attente dépend du système, des livraisons rapides, de la disponibilité et fiabilité des moyens de transport et parfois du temps.

ANNEXE 2. PROGRAMME DE CERTIFICATION DE L'OMS – MODÈLE DE CERTIFICAT DE PRODUIT PHARMACEUTIQUE¹

Ce certificat est conforme à la présentation recommandée par l'Organisation mondiale de la Santé (*voir instructions générales et notes explicatives ci-jointes*)

N° du certificat:

Pays exportateur (certificateur):

Pays importateur (sollicitant):

1. Nom et forme pharmaceutique du produit:
.....
.....
.....

1.1 Principe(s) actif(s)² et quantité(s) par dose unitaire.³
.....
.....
.....
.....

La composition qualitative⁴ complète du produit, y compris les excipients est jointe en annexe.

1.2 Ce produit fait-il l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le pays exportateur?⁵

oui/non (entrer la réponse appropriée)

1.3 Ce produit est-il commercialisé dans le pays exportateur?

oui/non/ne sait pas (entrer la réponse appropriée)

Si la réponse à la question 1.2 est oui, passez à la section 2A et sauter la section 2B.

Si la réponse à la question 1.2 est non, sauter la section 2A et passez à la section 2B.⁶

2A.1 Numéro de l'AMM⁷ et date de délivrance :

2A.2 Titulaire de l'AMM (nom et adresse) :

2A.3 Statut du titulaire de l'AMM⁸ :

a/b/c/ (sélectionner la catégorie applicable, parmi celles qui figurent à la note 8)

2A.3.1 Pour les catégories b et c, nom et adresse du fabricant :⁹

- 2A.4 Un résumé du dossier d'AMM est-il annexé?¹⁰
oui/non (entrer la réponse appropriée)
- 2A.5 L'information officiellement approuvée sur le produit annexe au présent formulaire est-elle complète et conforme aux dispositions de l'AMM ?¹¹
oui/non/pas fournie (entrer la réponse appropriée)
- 2A.6 Nom et adresse du demandeur du certificat, s'il ne s'agit pas du titulaire de l'AMM¹² :
- 2B.1 Nom et adresse du demandeur du certificat:
.....
.....
- 2B.2 Statut du demandeur:
a/b/c/ (sélectionner la catégorie applicable, parmi celles qui figurent dans la note 8)
- 2B.2.1 Pour les catégories b et c, nom et adresse du fabricant:⁹
.....
- 2B.3 Raison de l'absence d'AMM
non exigée / non demandée / en cours d'examen / refusée (entrer la réponse appropriée)
- 2B.4 Remarques¹³
3. L'autorité certificatrice organise-t-elle des inspections périodiques de l'usine de production de la forme pharmaceutique? Oui/non/sans objet¹⁴ (entrer la réponse appropriée)

Si la réponse est non ou sans objet passez à la question 4.

- 3.1 Périodicité des inspections de routine (ans):
- 3.2 La fabrication de ce type de forme pharmaceutique a-t-elle été inspectée?
oui/non (entrer la réponse appropriée)
- 3.3. Les locaux et les opérations sont-ils conformes aux BPF recommandées par l'Organisation mondiale de la Santé?¹⁵
oui/non/sans objet¹⁴ (entrer la réponse appropriée)
4. L'information présentée par le demandeur satisfait-elle l'autorité certificatrice quant à tous les aspects de la fabrication du produit?¹⁶
oui/non (entrer la réponse appropriée)
Si la réponse est non, expliquez pourquoi :
.....
.....
.....

Adresse de l'autorité certificatrice.
.....
Téléphone :
Télécopie:
Nom de la personne autorisée:
Signature:
Cachet et date:

Instructions générales pour l'Annexe 2

Pour des informations plus complètes sur la façon de remplir le présent formulaire et sur l'application du système, prière de se reporter au texte des lignes directrices. Ces formulaires peuvent être établis par ordinateur, mais ils devront toujours être présentés sur support papier. Les réponses devront être dactylographiées. Si nécessaire, joindre des feuilles supplémentaires pour les remarques et explications.

Notes explicatives pour l'Annexe 2

- 1 Ce certificat, conforme à la présentation recommandée par l'OMS, indique le statut du produit pharmaceutique et du demandeur du certificat dans le pays exportateur. Il ne s'applique qu'à un seul produit, car les modalités de fabrication et l'information approuvée pour différentes formes pharmaceutiques et différentes concentrations peuvent varier.
- 2 Utiliser autant que possible la dénomination commune internationale (DCI) ou la dénomination commune nationale.
- 3 La formule (composition complète) de la forme pharmaceutique doit être précisée sur le certificat ou annexée.
- 4 La composition qualitative détaillée devra si possible être indiquée, sous réserve de l'accord du titulaire de l'AMM.
- 5 Le cas échéant, donnez des détails sur toute restriction à la vente, la distribution ou l'administration du produit mentionnée dans l'AMM.
- 6 Les sections 2A et 2B s'excluent mutuellement.
- 7 Indiquer, le cas échéant, si l'autorisation est provisoire ou si le produit n'a pas encore été approuvé.
- 8 Préciser si la personne responsable de la mise du produit sur le marché :
 - (a) fabrique la préparation;
 - (b) conditionne et/ou étiquette une forme pharmaceutique fabriquée par une société indépendante;
 - (c) ne participe à aucune des opérations mentionnées ci-dessus.
- 9 Ces renseignements ne peuvent être communiqués qu'avec l'autorisation du titulaire d'AMM ou, dans le cas des produits qui n'ont pas été enregistrés, du demandeur. Si aucune réponse ne figure dans cette section, cela signifie que la partie concernée a refusé l'inclusion de cette information.

Il convient de noter que les renseignements se rapportant au lieu de production font partie intégrante de l'AMM. Si le lieu de production a changé, l'AMM doit être mis à jour sous peine de nullité.

- 10 Il s'agit du document, préparé par certaines autorités nationales de réglementation, qui récapitule les données techniques ayant conduit à la délivrance de l'AMM.
- 11 Il s'agit de l'information sur le produit approuvée par l'autorité nationale de réglementation compétente, par exemple un « résumé des caractéristiques du produit ».
- 12 Dans ce cas, une autorisation est exigée du détenteur de l'AMM pour la délivrance du certificat. Cette autorisation doit être communiquée à l'autorité par le demandeur.

- 13 Prière d'indiquer la raison pour laquelle le demandeur n'a pas demandé l'enregistrement du produit:
- (a) le produit a été mis au point exclusivement pour le traitement de maladies notamment de maladies tropicales qui ne sont pas endémiques dans le pays exportateur;
 - (b) le produit a été reformulé afin d'améliorer sa stabilité dans des conditions tropicales;
 - (c) le produit a été reformulé pour exclure des excipients non approuvés dans le pays d'importation;
 - (d) le produit a été reformulé pour tenir compte d'une limite maximale différente (de posologie) pour un principe actif;
 - (e) autre raison (préciser).
- 14 Sans objet signifie que le produit est fabriqué dans un pays autre que celui qui délivre le certificat de produit et que l'inspection est conduite sous la responsabilité du pays de fabrication.
- 15 Les règles de bonnes pratiques applicables à la fabrication des médicaments et au contrôle de leur qualité mentionnées dans le certificat sont celles qui figurent dans le trente-deuxième rapport du Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques (OMS, Série de Rapports techniques N 823, 1992, Annexe 1). Des recommandations spécifiquement applicables aux produits biologiques ont été formulées par le Comité OMS d'experts de la standardisation biologique (Série de Rapports techniques de l'OMS N 822, 1992, Annexe 1).
- 16 A remplir lorsque le titulaire de l'AMM ou le demandeur est dans la situation b) ou c) de la note 8 ci-dessus. Ces données présentent une importance particulière lorsque des fournisseurs étrangers participent à la fabrication du produit. En l'occurrence, le demandeur doit fournir à l'autorité certificatrice des informations permettant d'identifier les parties contractuelles responsables de chaque étape de la fabrication de la forme pharmaceutique finie et de définir la nature et l'étendue de tout contrôle exercé sur chacune de ces parties. La présentation de ce Modèle de Certificat est disponible sur le site Web de l'OMS/EDM à l'adresse suivante :
<http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/drugregul/certification/certifschemes.html>

ANNEXE 3. Système de certification de l'OMS – CERTIFICAT DE PRODUIT PHARMACEUTIQUE DE LOT

Certificat de lot d'un Produit pharmaceutique, officiel/du fabricant¹

Ce certificat est conforme à la présentation recommandée par l'Organisation mondiale de la Santé (*voir instructions générales et notes explicatives ci-jointes*)

1. N° du certificat:
2. Pays importateur (sollicitant):
.....
3. Nom du produit:
- 3.1. Forme pharmaceutique:
- 3.2. Principe(s) actif(s)² et quantité(s) par dose unitaire:
.....
.....
- 3.2.1 La composition du produit est-elle identique à celle enregistrée dans le pays exportateur?
oui/non/sans objet³ (*entrer la réponse appropriée*)

Si non: prière de joindre la formule (y compris les excipients) des deux produits.
4. Titulaire de l'AMM⁴ (nom et adresse):
- 4.1 Numéro de l'AMM⁴:
- 4.2 Date de délivrance⁴:
- 4.3 Titulaire de l'AMM⁴:
- 4.4 Numéro de certificat du produit^{4,5}:
.....
- 5.1 Numéro de lot:
.....
- 5.2 Date de fabrication:
- 5.3 Durée de conservation (ans):
.....
- 5.4 Contenu du conteneur:
- 5.5 Nature du conteneur primaire :
.....
- 5.6 Nature du conteneur secondaire/emballage:
.....

- 5.7 Conditions spécifiques du stockage :
- 5.8 Gamme de températures :
- 6 Remarques⁶:
7. Analyse de qualité :
- 7.1 Quelles sont les spécifications qui s'appliquent à cette forme pharmaceutique ? Spécifier pharmacopée ou mettre en annexe les spécifications du fabricant.⁷
- 7.1.1 Si le produit est enregistré dans le pays exportateur, ces spécifications⁷ du fabricant ont-elles été acceptées par les pouvoirs compétents ?
oui/non (entrer la réponse appropriée)
- 7.2 Le lot est-il conforme à toutes les parties des spécifications susmentionnées ?
oui/non (entrer la réponse appropriée)
- 7.3 Mettre en annexe le certificat d'analyse⁸

Par la présente, je certifie que les déclarations susmentionnées sont correctes et que les résultats des analyses et tests sur lesquels ils se fondent seront remis sur demande aux pouvoirs compétents des pays importateurs et exportateurs.

Nom et adresse de la personne autorisée:

Téléphone:

Télécopie:

Signature de la personne autorisée:

Cachet et date:

Instructions générales

Pour des informations plus complètes sur la façon de remplir le présent formulaire et sur l'application du système, prière de se reporter au texte des lignes directrices. Ces formulaires peuvent être établis par ordinateur, mais ils devront toujours être présentés sur support papier. Les réponses devront être dactylographiées. Si nécessaire, joindre des feuilles supplémentaires pour les remarques et explications.

Notes explicatives pour l'Annexe 3

La certification des lots individuels d'un produit pharmaceutique n'est entreprise qu'à titre exceptionnel par les pouvoirs compétents du pays exportateur. Même ainsi, elle ne s'applique généralement qu'aux vaccins, sérums et produits biologiques. Pour les autres produits, il incombe au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le pays exportateur de fournir des certificats de lot. La responsabilité de remettre des certificats aux pouvoirs compétents du pays exportateur est généralement confiée, à toutes fins pratiques, à l'agent importateur ou transitaire. Toute plainte concernant un certificat de lot devrait être adressée aux pouvoirs compétents du pays exportateur. Un exemplaire sera envoyé au titulaire de l'AMM.

- 1 Barrer tout ce qui ne s'applique pas.
- 2 Utiliser autant que possible la dénomination commune internationale (DCI) ou la dénomination commune nationale.
- 3 "Sans objet" signifie que le produit n'est pas enregistré dans le pays exportateur.
- 4 Tous les articles sous 4 concernent l'autorisation de mise sur le marché ou licence d'un produit ou Certificat d'un produit pharmaceutique émis dans le pays exportateur.
- 5 Il s'agit du Certificat d'un produit pharmaceutique, tel que recommandé par l'Organisation mondiale de la Santé.
- 6 Indiquer les conditions spéciales de stockage recommandées pour le produit tel que livré.
- 7 Pour chacun des paramètres devant être mesurés, donner les valeurs qui ont été acceptées pour la délivrance du lot au moment de l'enregistrement du produit.
- 8 Identifier et expliquer tout écart ou différence par rapport aux spécifications. Les certificats de délivrance émis par certains pouvoirs publics pour des produits biologiques spéciaux apportent une confirmation supplémentaire de délivrance du lot en question sans forcément donner les résultats des tests. Ces derniers figurent dans le certificat d'analyse du fabricant.

La configuration de ce modèle de certificat est disponible sur le site web de l'OMS/EDM
<http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/drugregul/certification/certifschemes.html>

ANNEXE 4. EXEMPLE D'UN FORMULAIRE DE COMMANDE POUR DES MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX POUR LES FORMATIONS SANITAIRES

Indiquer le nombre de cas enregistrés lors des trois mois précédents (des rapports trimestriels sur le dépistage de cas).

Note: Tous les calculs ci-après se fondent sur 28 doses par mois pour un schéma thérapeutique quotidien et 12 doses par mois pour un schéma de trois fois par semaine pour une fourchette entre 40–54 kg poids corporel (dose = 3 comprimés/jour).

Note: Q = quantité

Produit	Catégorie I 2RHZE/4(RH) ₃			Catégorie II 2SRHZE/1RHZE/5(RH) ₃ E ₃			Catégorie III 2RHZE/4(RH) ₃			Total besoins trimestriels en médicaments
	Cas	Facteur**	Total partiel de comprimés (Q1)	Cas	Facteur	Total partiel de comprimés (Q2)	Cas	Facteur	Total partiel de comprimés (Q3)	Q4 = (Q1 + Q2+ Q3)
R150 mg/H75 mg/Z400 mg/E275 mg (ADF)		x 168 =			x 252=					
R150 mg/H75 mg/Z400 mg (ADF)								x 168=		
R60 mg/H30 mg/Z150 mg (ADF)								x 168=		
R150 mg/ H150 mg (ADF)										
R150 mg/ H75 mg (ADF)*		x 336 =			x 420=				x 336 =	
R60 mg/ H30 mg (ADF)*									x 336 =	
R60 mg/ H60 mg (ADF)										
E400 mg (ADF)*					x 240=					
S750 mg (ampoules)					x 56 =					
Eau pour injection (ampoules)					x 56 =					

Suite à la page XX

Guide opérationnel pour les Programmes nationaux de lutte contre la tuberculose
sur l'introduction et l'utilisation des ADF

Produit	Besoins trimestriels en médicaments	Médicaments de réserve	Médicaments actuellement en stock	Quantités totales à commander
	(Q4 du tableau ci-dessus)	Q5 (=Q4)	Q6	$Q_T = (Q4 + Q5) - Q6$
R150 mg/H75 mg/Z400 mg/E275 mg (ADF)				
R150 mg/H75 mg/Z400 mg (ADF)				
R60 mg/H30 mg/Z150 mg (ADF)				
R150 mg/ H150 mg (ADF)				
R150 mg/ H75 mg (ADF)*				
R60 mg/ H30 mg (ADF)*				
R60 mg/ H60 mg (ADF)				
E400 mg (ADF)*				
S750 mg (ampoules)				
Eau pour injection (ampoules)				
Seringues/Aiguilles				

* Ces formulations sont pour l'utilisation quotidienne. Si votre programme utilise le schéma thérapeutique quotidien pour la phase d'entretien, vous devez utiliser les facteurs quotidiens à la place des facteurs intermittents.

** Facteur signifie le nombre total de comprimés suffisants pour un traitement complet d'un patient.

Note: Des comprimés isolés de rifampicine, d'isoniazide et du pyrazinamide seront probablement nécessaires pour le traitement des effets secondaires.

Date:

Nom de la personne habilitée et signature:

.....

ANNEXE 5. ÉTAPES DE LA QUANTIFICATION DE MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX EN UTILISANT L'INFORMATION BASÉE SUR LA CONSOMMATION

La méthode de consommation utilise des données relatives à la consommation de médicaments. Cette méthode sera fiable si elle repose sur un système d'approvisionnement stable et bien établi doté de livraisons régulières et d'un pipeline bien approvisionné. Les données sur la consommation ne reflètent pas forcément des pratiques rationnelles de prescription et d'utilisation des médicaments. Dans le cadre de cette méthode, on prépare une liste de médicaments antituberculeux en utilisant des dossiers sur la consommation passée. Il est important d'inclure les données sur les ruptures de stock et le nombre de cas dépistés qui ne sont pas en traitement. Les étapes ci-après permettent de quantifier les médicaments antituberculeux en fonction de la méthode basée sur la consommation :

1. Préparer une liste des médicaments antituberculeux qui doivent être quantifiés.
2. Délimiter la période qui sera examinée sous l'angle de la consommation. Si la passation de marché/commandes couvre une période de 12 mois, on passera en revue les données sur la consommation des 12 derniers mois.
3. Saisir les données sur la consommation pour chaque médicament, y compris la quantité totale utilisée pendant la période d'examen, le nombre de jours pendant lequel chaque produit était en rupture de stock pendant la période d'examen et le temps d'attente moyen pour les achats faits récemment.
4. Calculer la consommation mensuelle moyenne qui est la variable principale de la formule de quantification et qui devrait donc être aussi exacte que possible.
5. Calculer le stock tampon/de sécurité/réserve nécessaire pour chaque médicament.
6. Calculer la quantité de chaque médicament dont il y aura besoin pendant la prochaine période de passation de marché/achats.
7. Faire les ajustements nécessaires conformes aux changements anticipés en consommation.
8. Faire les ajustements nécessaires pour les pertes.
9. Noter le nombre de médicaments couramment en stock
10. Noter le nombre de médicaments déjà commandés mais qui ne sont pas encore arrivés.
11. Compiler les quantifications décentralisées, à savoir dans chaque formation sanitaire ou dépôt.
12. Estimer les coûts pour chaque médicament et le total des coûts.
13. Comparer le total des coûts au budget et procéder aux ajustements nécessaires.

Formule:

Consommation mensuelle moyenne, ajustée pour tenir compte des ruptures de stock (C_A) = $C_T \div [R_M - (D_{OS} \div 30,4)]$

Stock de sécurité/de réserve (B_S) = $C_A \times L_T$

Quantité à commander (Q_O) = $C_A \times (L_T + P_P) + S_S - (S_I + S_O)$

C_A = Consommation mensuelle moyenne, ajustée pour tenir compte des ruptures de stock.

- C_T = Consommation pendant la période d'examen, en unités, par exemple comprimés.
- D_{OS} = Nombre de jours pendant lesquels un produit était en rupture de stock pendant la période d'examen.
- L_T = Temps d'attente moyen en mois.
- P_P = Période de passation de marché/achats (nombre de mois devant être couverts par la commande).
- Q_O = Quantité à commander en unités de base, avant ajustement pour tenir compte des pertes ou changement de programme.
- R_M = Période d'examen en mois (nombre de mois revus pour les prévisions).
- S_O = Stock actuellement en commande mais pas encore reçu, en unités de base.
- S_I = Stock qui se trouve actuellement dans l'inventaire, en unités de base.
- S_S = Quantité nécessaire pour le stock de sécurité/réserve.
- 30,4 = Nombre moyen de jours par mois.

LECTURES RECOMMANDÉES

Quick JD, Rankin JR, Laing RO, O'Connor RW, Hogerzeil HV, Dukes MN, Garnett A(eds.).
Managing Drug Supply, 2nd ed. West Hartford, Kumarian Press, 1997.

Operational principles for good pharmaceutical procurement. Interagency guidelines. World Health Organization, United Nations Children's Fund, United Nations Population Fund, World Bank. Geneva, World Health Organization, 1999 (document WHO/EDM/PAR/99.5).

Available at:

<http://www.who.int/medicines/library/par/who-edm-par-99-5/who-edm-par-99-5.htm>

Improving drug management to control tuberculosis. *The Manager*, 2002;10 (4).
(MSH management quarterly).

Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Geneva, World Health Organization (to be published by the end of 2002).

Framework for effective tuberculosis control. Geneva, World Health Organization, Tuberculosis Programme, 1994 (document WHO/TB/94.179).

An expanded framework for effective tuberculosis control. Geneva, World Health Organization, 2002 (document WHO/CDS/TB/2002.297).

Tuberculosis handbook. Geneva, World Health Organization, Tuberculosis Programme, 1998.

Blomberg B et al. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001, 79(1):61-68.

Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis. Report of an informal meeting, Geneva, 27 April 1999. Geneva, World Health Organization, Communicable Diseases, 1999 (document WHO/CDS/CPC/TB/99.267).

Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multi-source (generic) products. A manual for a drug regulatory authority. Geneva, World Health Organization, 1998 (Regulatory Support Series, No.5; document WHO/DMP/RGS/98.5).

Available at:

<http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/drugregul/certification/certifschemes.html>

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty-second Report. *Good manufacturing practices for pharmaceutical products.* Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No.823). Pages 14-79.

Rieder HL. *Interventions for tuberculosis control and elimination.* Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), 2002.

© Organisation mondiale de la Santé 2002
Tous droits réservés

Toute appellation utilisée et présentation du contenu dans cette publication n'est nullement l'expression d'une opinion quelle que soit de la part de l'Organisation mondiale de la Santé concernant le statut juridique d'un pays, d'un territoire, d'une ville ou la délimitation de ses frontières. Les pointillés sur les cartes représentent des frontières approximatives qui risquent de ne pas être acceptées par tous.

La mention de telles ou telles sociétés ou de produits de certains fabricants ne veut pas dire qu'ils sont acceptés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé en préférence à d'autres de nature analogue qui ne sont pas mentionnés. Exception faite d'erreurs ou d'omissions, les noms des produits qui sont des marques déposées sont précédés d'une majuscule.

L'Organisation mondiale de la Santé ne garantit pas que l'information contenue dans cette publication est complète et correcte et ne saurait être tenue responsable de dommages résultant de son utilisation.

Imprimé en Italie
Maquette: Jotto Associati s.a.s. - Biella - Italy

Scénario pour l'adoption d'un schéma thérapeutique avec ADF à 4 médicaments/2 médicaments

Phase	Les 2 processus (gestion de programme et gestion de médicaments) se mettent en oeuvre parallèlement jusqu'au moment que les activités-relais soient finalisées										
	Gestion de programme				Gestion de médicaments						
	Activité	Sous-activité 1	Sous-activité 2	Sous-activité 3	Activité	Sous-activité 1	Sous-activité 2	Sous-activité 3			
Prise de décisions	1	Envisager utilisation/introduction ADF à 4 médicaments/2 médicaments	Calculer et comparer les coûts par schéma et par patient			1	Vérifier toutes les présentations de médicaments utilisés actuellement par le PNLT: schémas/isolés/ADF	Vérifier toutes les formes de médicaments utilisés actuellement par le secteur privé	Vérifier auprès de l'organisation de réglementation pharmaceutique les médicaments enregistrés actuellement dans le pays		
	2	Envisager utilisation des emballages sous blister ou des comprimés isolés	Voir si c'est faisable au regard des activités existantes	Comparer l'efficacité et le coût de l'emmagasinage et de la distribution à tous les niveaux	Consulter le personnel du programme pour des suggestions, acceptabilité						
	3	Etablir nouveaux schémas, DCI et présentation de médicaments (taille, couleur, forme, concentration, marqué, isolé/blister) qui seront utilisés par le PNLT	Décider de la manière dont seront introduits les nouveaux schémas thérapeutiques, pour tous les patients en une fois ou progressivement pour les nouveaux patients seulement	Consulter le personnel du programme pour des suggestions, acceptabilité						Vérifier auprès de l'organisation de réglementation pharmaceutique les conditions liées à l'enregistrement, les processus accélérés et les exonérations	
	4	Estimer la quantité et les coûts de la prochaine commande y compris le stock tampon	Estimer les coûts de l'introduction: séminaires, impression des formulaires et manuels	Informer et consulter le gouvernement et les bailleurs de fonds externes	Obtenir des fonds du gouvernement/bailleurs de fonds externes pour les médicaments et les activités d'introduction						
	5	Activités-relais: Prendre la décision de passer ou non aux ADF à 4 médicaments/2 médicaments									
Préparation	6	Ré-examiner/ajuster les systèmes actuels d'emmagasinage, de distribution et de suivi des médicaments, y compris les systèmes de commande du PNLT	Consulter/vérifier et confirmer avec la pharmacie centrale et autres organisations publiques concernées			2	Déterminer stocks actuels plus nombre de patients à tous les niveaux	Déterminer taille des stocks tampons nécessaires aux différents niveaux			
	7	Organiser le rappel des médicaments inutiles, redistribution possible ou élimination	Arranger un espace de stockage pour les médicaments rappelés	Consulter/vérifier et confirmer avec la pharmacie centrale et autres organisations publiques concernées			3	Calculer taille et valeur des premières commandes d'ADF			
	8	Imprimer nouveaux manuels du PNLT et formulaires de distribution	Obtenir les fonds pour l'impression			4	Se donner des normes d'assurance de la qualité et méthodes de vérification, à savoir des normes spéciales AQ pour R; normes assurance de la qualité pour les matières premières				
	9	Informer toutes les parties concernées de l'introduction des ADF à 4 médicaments/2 médicaments plus les nouveaux systèmes ou systèmes revus de commande, emmagasinage, distribution et suivi	Organiser la formation et les séminaires pour le personnel ADF à tous les niveaux concernant DOTS avec ADF à 4 médicaments/2 médicaments plus les changements dans le système de suivi et de commande	Obtenir les fonds pour la formation et les séminaires	Informer l'organisation de réglementation pharmaceutique des nouvelles présentations qui seront adoptées à partir de maintenant		5	Déterminer les caractéristiques de l'emballage et de l'étiquetage			

Guide opérationnel pour les Programmes nationaux de lutte contre la tuberculose
sur l'introduction et l'utilisation des ADF

		Calculer la date prévue de rupture de stock au taux actuel de consommation	Déterminer le temps d'attente avant l'arrivée des produits	Déterminer la première date d'arrivée possible des ADF à 4 médicaments	6	Déterminer la méthode de passation de marché (appels d'offres ouvert, appels d'offres restreint, achat direct, don)	Consulter/vérifier et confirmer auprès de la pharmacie centrale et autres entités concernées	Assurer le financement ou les dons pour les produits, le transport, l'assurance, les tests d'assurance de la qualité, dédouanement
	10							
	11	Calculer le nombre de comprimés isolés pour le traitement de patients avec des effets secondaires						
	Activité-relais 12	Fixer le calendrier et rédiger le scénario du changement avec dates d'arrivée des médicaments, séminaires de préparation du personnel, date de démarrage de DOTS avec nouvelles ADF			Activité-relais 7	Fixer le calendrier de la passation de marché y compris les dates pour l'appel d'offres, l'ouverture des plis, la disponibilité des fonds, le contrat, la production, l'AQ, l'expédition et la livraison ainsi que les paiements		
Mise en oeuvre initiale	13	Fixer les critères permettant à l'unité administrative de démarrer les ADF. Par exemple, - supervision adéquate, - personnel bien formé, -laboratoire qui fonctionne bien, - bonne tenue de dossiers etc.			8	Démarrer le suivi systématique de la passation de marché		
	14	Fixer la date et les normes pour déterminer si l'introduction était réussie : Par exemple: - meilleure observance du patient- une charge de travail moindre			9	Appels d'offres/passer la commande	Vérifier les conditions pour le dédouanement, prendre à temps les arrangements nécessaires pour les exonérations	Consulter/ vérifier et se conformer aux pharmacies centrales et autres organisations concernées
	15	Choisir des régions pilotes. Envisager 2 sites pilotes, un site rural et un site en ville. Note: La zone pilote doit se conformer aux critères de départ et avoir une bonne performance, près de l'unité centrale			10	Test d'assurance de la qualité	Vérifier et se conformer aux conditions de l'organisation de réglementation pharmaceutique	Evaluer les coûts du test d'assurance de qualité et assurer le financement
	16	Organiser des séminaires d'introduction			11	Contrôler les quantités, le contenu, l'emballage à l'arrivée	Déterminer si produits manquants ou endommagés, informer le fabricant, l'assureur, le bureau de vérification	Réaliser des tests d'assurance de la qualité à l'arrivée (si demandé)
	Activité-relais 17	Recevoir et stocker les nouveaux médicaments dans les dépôts nationaux et les distribuer aux régions pilotes			Activité-relais 12	Recevoir et stocker les nouveaux médicaments dans les régions pilotes		
	18	Démarrer les ADF à 4 médicaments/2 médicaments	Rappeler les anciens médicaments en gardant toutefois un petit stock pour les effets secondaires		13	Payer les factures	Réclamer les éventuels dommages-intérêts	
	19	Suivre les données pour juger de la réussite. Demander et noter les réactions du personnel et des patients. Par exemple : - taux de guérison; - traitement complet – observance des patients; - commentaires des patients; - effets secondaires						
20	Compiler un rapport des résultats à la fin de l'introduction							
Mise en oeuvre intégrale	21	Ajuster le scénario, le calendrier, les manuels, les programmes du séminaire, le système de commande et de distribution des médicaments en fonction des résultats des zones pilotes			14	Distribuer les nouveaux médicaments en fonction du scénario ajusté et du calendrier		
	22	Informé et organiser des séminaires d'introduction en fonction du calendrier			15	Recevoir et re-distribuer les anciens médicaments en fonction du scénario		
	23	Distribuer et stocker de nouveaux médicaments dans les zones respectives						
	24	Rappeler les anciens médicaments mais garder un petit stock pour les effets secondaires						
	25	Démarrer le traitement avec ADF à 4 médicaments/2 médicaments						
	26	Suivre les données pour juger de la réussite. Demander et noter les réactions du personnel						
	27	Compiler un rapport des résultats à la fin de l'introduction par région						
	28	Préparer un rapport final sur l'introduction des ADF pour la publication du rapport annuel						