



G A S P A

RONEO IV du 31/01/95 - 8 h - 10 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

PLANCHAMP Stéphanie  
RICHARD Céline

## PHARMACIE CLINIQUE

\* Organisation de l'enseignement :

- Cours magistraux : 50 h
- ED, TP

\* Objectif :

- Former les étudiants à la bonne utilisation du médicament

\* Validation :

- Oral sur : 60 points

Cet oral pose 2 problèmes :

- l'étudiant n'est pas aidé
- l'oral est très révélateur, il permet d'évaluer les capacités intellectuelles, les lacunes et les incompréhensions se voient tout de suite

Mais, pas d'aflolement : la moyenne se situe en général à 11,5-12/20.

\* Les TP sous la responsabilité de R. BOULIEU et J. GALLEZOT

- 10 séances de 2 h
- Validation : 1 écrit et 1 oral

\* L'enseignement de la Pharmacie Clinique se poursuit en 5e et 6e année.

5e année : trimestre de synthèse qu'il est question d'avancer en 4e année afin de libérer la 5e (!) et de permettre aux étudiants d'effectuer des DEA.

Le Prof soulève ici un problème important : la semaine dernière, le CNU (Comité National des Universités) a recruté les personnes voulant devenir Maîtres de Conférences, 180 candidatures ont été retenues (personnes ayant obligatoirement 1 thèse plus 1 DEA) dont seulement 20 pharmaciens (3 internes en pharmacie seulement) ; ceci est dramatique car l'enseignement ne sera pas assuré par des pharmaciens.

Trop peu d'internes mettent à profit leurs 4 ans d'internat pour effectuer de la recherche. L'internat peut mener au DEA et à la thèse, ceux-ci étant financés par l'hôpital/

Retour au trimestre de synthèse :

- 27 séances de 1 h 30

Type d'enseignement : - ED  
- étude de cas thérapeutiques  
- étude de situations

\* Autres enseignements de Pharmacie Clinique :

- UV d'officine
- UV préparatoire à l'internat
- UV industrie



# COURS DE PHARMACIE CLINIQUE PRESENTATION ET OBJECTIFS

## I - INTRODUCTION

### 1 - Histoire de la pharmacie clinique

- Enseignement en 1984 lors de la mise en place de la 5 AHU
  - La discipline est reconnue en 1986
  - Elle est enseignée dans toutes les Facultés en 1994
- 90 % des enseignants ont en parallèle une activité hospitalière en général pointue

### 2 - Définition de la pharmacie clinique

Etymologie : clinos = lit, c'est la pharmacie au lit du malade.

Autre définition : "créer et mettre en oeuvre les moyens permettant d'assurer une thérapie efficace et sûre au patient dans des conditions de rapport coût/efficacité satisfaisant".

Il y a donc une composante non scientifique (notion de coût) qui intervient.

Cette discipline s'intéresse au bon usage du médicament : son utilisation et sa meilleure utilisation.

- Utilisation = usage du médicament et tout ce qui y concoure : depuis la prescription jusqu'à la dispensation et l'administration, donc concerne les indications, les posologies, la surveillance thérapeutique..

- Meilleur usage = usage approprié, efficace, sûr et économique.

Utilisation aussi bien dans les conditions standard que dans les conditions "anormales" (grossesse, insuffisances rénale, hépatique, cardiaque...)

### 3 - Champ d'activité

\* Exercice de la pharmacie d'officine :

- exécution de l'ordonnance, analyse, prescription
- conseil aux patients (concerne l'ordonnance et d'automédication)
- suivi thérapeutique (effets secondaires, observance...)
- éducation et formation du patient

\* Exercice de la pharmacie hospitalière :

- dispensation nominative du médicament
- étude et gestion d'un dossier thérapeutique
- conseils aux patients
- suivi thérapeutique par dosage d'un médicament



- étude de la pharmacocinétique clinique
- préparations magistrales : alimentation parentérale  
cystostatiques  
antibiotiques
- participation aux essais cliniques

## II - OBJECTIFS DE L'ENSEIGNEMENT

### 1 - Objectif premier

Former le pharmacien pour le rendre capable du meilleur exercice pharmaceutique dans le cadre de l'utilisation du médicament.

C'est donc essentiellement un objectif professionnel  
acte pharmaceutique optimisé -----> meilleure utilisation du médicament

Cet objectif concerne tous les futurs pharmaciens quelle que soit leur destinée.

### 2 - Autres objectifs

- Acquisition de connaissances (peu ici)
- Viser l'intégration des connaissances, en faire la synthèse et les exploiter. Savoir faire le parcours :  
connaissances non -----> connaissances technico-  
utilisables scientifiques utilisables
- Remettre en cause certaines connaissances déjà acquises. M. FERRY va nous prouver que certains médicaments ne sont que des placebos alors qu'ils étaient bénis il y a peu de temps. Il va démolir l'homéopathie (cette discipline n'a aucune base scientifique), elle fera l'objet d'une heure de cours.
- Obtenir des connaissances en sciences humaines (communication). Il est nécessaire d'avoir des qualités personnelles.

## III - CONTENU DE L'ENSEIGNEMENT

### 1 - Caractéristiques

- Il doit être original
- Il doit comporter des notions générales, des recettes, c'est un outil
- Il doit être logique et structuré

### 2 - Contenu proprement dit

#### a/ Le médicament et son utilisation

Concerne tout ce qui est en rapport avec la meilleure utilisation du médicament.

Il faut donc évaluer les médicaments (aspects techniques, résultats).

On abordera les essais cliniques, l'épidémiologie, la pharmaco-économie.



L'enseignement doit faire état des acquis incontestables (indications, posologies, précautions d'emploi), et les limites (médicaments peu actifs, variabilité interindividuelle, mauvais et non répondeurs), on aboutit ainsi à une catégorisation des médicaments.

Elaboration d'une stratégie thérapeutique qui va du diagnostic à la prescription.

### b/ Actes de la pharmacie clinique

- Actes de la pharmacie hospitalière : évocation des problèmes médicaux (gérer la prescription), des problèmes d'observance, d'automédication...

## IV - ORGANISATION DE L'ENSEIGNEMENT

### 1 - Forme de l'enseignement

- Cours magistraux + commentaires
- Etudes de cas, jeux de rôle

### 2 - Lieux de l'enseignement

- Faculté de Pharmacie
- Milieu hospitalier : 2 paramètres importants :
  - > il faut que l'étudiant voit un malade dans un lit
  - > l'étudiant doit voir l'exercice médical qui va du diagnostic à la thérapeutique





G A S P A

Groupement d'Achat des Spécialités Pharmaceutiques et Accessoires

3. rue Bechevelin  
69007 LYON  
Tel: 78 58 71 72  
Fax: 78 58 60 00

5

RONEO IV du 01/02/95 - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

PLANCHAMP S.  
RICHARD C.

Si vous avez des questions au sujet des D.E.A, vous pouvez contacter M. FERRY à l'hôpital : 78.35.72.45.

## PLAN DU COURS

- 1ère partie : "Le meilleur médicament"  
ou notions d'évaluation du médicament (environ 15 heures)
- 2ème partie : Indications, contre-indications...
- 3ème partie : Le médicament du médecin vers le pharmacien puis le malade

---

# 1ère Partie "LE MEILLEUR MEDICAMENT" OU NOTIONS D'EVALUATION DU MEDICAMENT

## OBJECTIFS

Avoir des indications précises sur la façon dont on évalue le médicament  
Interpréter les résultats

## PLAN

- Préambule : Vie du médicament
- Les techniques d'évaluation et les résultats :
  - essais précliniques
  - essais cliniques
  - AMM
  - Problèmes de pharmaco-épidémiologie, pharmacovigilance, pharmacoéconomie (rencontrés pendant l'utilisation du médicament)



## PREAMBULE : VIE DU MEDICAMENT

Il faut mesurer l'importance et la complexité de cette vie : naissance, genèse.

Montrer que le médicament est qu'on le veuille ou non un bien de consommation, même s'il est particulier (il contribue à la santé). Il en découle des problèmes sociologiques et économiques.

### I - GENESE DU MEDICAMENT : RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

#### 1.1.- Organisation

Deux phases : - une phase de recherche  
- une phase de développement

#### RECHERCHE DE BASE :

10 000 molécules

- découverte = création de molécules par synthèse, extraction, hémi-synthèse, bio-synthèse
- analyse, identification des molécules
- pharmacologie (screening) : on teste les molécules pour voir si elles sont actives.

BREVET



#### DEVELOPPEMENT :

20

- Fabrication (problèmes de production)
- Analyse (identifier, spécifier les produits)
- Formulation galénique (essaie de tester plusieurs formes pharmaceutiques en commençant par la forme injectable pour aboutir aux formes orales)
- Etudes précliniques : détermination de l'activité pharmacologique et de la toxicologie chez l'animal
- Essais cliniques : expérimentation chez l'homme, organisée en phases I, II, III

10

**N.B.** : Le terme "essai" a une connotation péjorative.

L'expérimentation humaine devrait s'appeler étude et le mot essai devrait être réservé à l'animal.

Mais c'est l'inverse.



#### COMMERCIALISATION :

- Utilisation thérapeutique
  - Dans cette phase, l'évaluation peut continuer :
    - essais cliniques de phase IV
    - le médicament reste sous surveillance à la fois pour ses effets favorables et ses effets indésirables.
- La surveillance du médicament pendant son utilisation relève de la pharmaco-épidémiologie mais l'observation des effets indésirables s'appelle pharmacovigilance.





G A S P A

## 2.2 - Conditions

### a/ Décisions technico-administratives

- **A la fin de la phase de recherche**, il faut décider quelles sont les molécules qu'on va rejeter. Au cas où on a retenu une molécule, il faut la protéger par un brevet : la décision doit être précoce.

- **A la fin de l'expérimentation chez l'animal**, peut-on passer chez l'homme ? En particulier du point de vue de la sécurité.

En France, ce passage ne nécessite pas d'autorisation administrative ; c'est la firme qui prend la décision.

Dans certains pays comme les USA, le passage est formalisé par une autorisation administrative, l'IDN.

- **A la fin du développement**, le médicament peut-il être commercialisé ?

Cette décision nécessite un enregistrement du produit c'est-à-dire une permission de le commercialiser.

Tous les pays fonctionnent avec des commissions d'enregistrement.

La firme constitue un dossier avec tout ce qu'elle a obtenu sur le produit pendant la recherche et le développement.

La commission statue ou demande un complément d'évaluation.

En France, il s'agit de la commission d'autorisation de mise sur le marché.

Le médicament doit avoir un prix et éventuellement un remboursement Sécurité Sociale. En cas d'utilisation dans les hôpitaux publics et privés, il faut l'agrément aux collectivités.

**Remarque sur le prix** : En France, les prix sont en général libres, le médicament est une exception car son prix est réglementé.

Les Pouvoirs Publics font en sorte que les prix soient les plus bas en prévision du remboursement qu'ils devront effectuer. En effet, c'est la collectivité via la Sécurité Sociale qui va payer le médicament (sauf le ticket modérateur).

Le prix est libre dans deux cas :

- Quand le médicament est commercialisé en ville mais n'a pas de remboursement (le prix est celui fixé par la firme).

- Dans le secteur hospitalier, y compris pour les médicaments commercialisés en ville. Mais le pharmacien hospitalier paiera moins cher qu'en ville pour deux raisons :

→ il achète en grande quantité donc directement au Laboratoire et peut négocier les prix.

→ il ne subit pas la marge du grossiste (8 à 9 %)

Donc, le prix est libre mais à la baisse par rapport à la ville.

### b/ Rentabilité - Rendement

Le rendement est médiocre car la recherche reste très aléatoire : elle n'est en général pas dirigée.

Le rendement sera augmenté quand on travaillera sur des bases de biologie et pharmacologie moléculaire.

Sur 10 000 molécules créées en recherche, une seule deviendra un médicament commercialisé.



Le stade le plus discriminant est la recherche, car sur 10 000 molécules testées, 20 seront développées.

Après expérimentation animale, seulement 10 sont utilisées chez l'homme.

5 passent le cap de la phase I ; 2 celui de la phase II.

Il reste une molécule en fin de phase III.

### c/ Durée

Pour un "vrai" médicament (ni une copie, ni un "me-too"), la phase de recherche et développement va être de 10 à 12 ans quelle que soit la firme, quelles que soient ses motivations et ses performances.

**Remarque** : Une copie ou produit générique ne coûte que le prix de fabrication. Le me-too est un pseudo-générique. Il n'a pas d'équivalent, c'est une molécule légèrement modifiée qui n'apporte rien par rapport à son modèle. Ex. : 15ème  $\beta$ -bloqueur. Son évaluation est sommaire et rapide.

Pour un "vrai" médicament, c'est la période d'évaluation de la phase clinique qui est la plus longue.

Problème du brevet : en général, au bout de deux ans de recherche on dépose le brevet. Il reste 10 ans de recherche. Or, la durée de vie administrative du brevet est de 20 ans.

La molécule bénéficie donc de la couverture du brevet pendant seulement 10 ans de commercialisation.

C'est souvent insuffisant pour rembourser les recherches.

On a convenu d'un allongement du brevet : un certificat complémentaire de protection est attribué.

Il couvre 7 ans à compter du terme légal du brevet.

ou 17 ans à compter de la date de délivrance de l'AMM.

### d/ Coût

Pour un vrai médicament : 200 à 500 millions de francs.

Aucune structure publique ne peut financer le développement d'un médicament.

Seules les grandes firmes peuvent faire de la recherche et du développement, les petites firmes sont laminées.

C'est la domination des multinationales.





G A S P A

RONEO IV du 02/02/95 - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

PLANCHAMP S.  
RICHARD C.

On a vu la naissance du médicament.

Suite : la mort du médicament. Notez qu'elle ne survient pas toujours.

Ex. : l'aspirine, la morphine sont utilisées depuis de nombreuses années et le seront encore.

## II - MORT DU MEDICAMENT

En moyenne, elle survient autour de la 15ème année.

### 2 - Mort avant commercialisation

#### 2.1 - Médicaments non recherchés

##### DEFINITION

Médicaments qui ne bénéficient d'aucun programme de recherche et développement des pouvoirs publics ou firmes privées.

##### RAISONS

- **psychologiques** : il devient tentant d'explorer des voies déjà exploitées aux dépens de voies nouvelles qui comportent beaucoup d'aléas et de risques d'échec. Il y a une autocensure qui préserve de l'aventure de la découverte.
  - **économiques** : les firmes reculent devant l'investissement (recherches d'environ 10 ans, coûtant 200 à 500 millions de francs). Elles reculent aussi devant le manque de rentabilité :
    - dans certains cas, la protection qui peut être obtenue est limitée par le temps des brevets (ce défaut est atténué), les génériques tuent les perspectives d'avenir.
    - trop faibles ressources des pays où sont localisées certaines maladies. Cela dissuade la recherche : dans certains pays, le nombre de malades est important mais les pays, trop pauvres, ne pourront pas acheter le médicament. La recherche n'est pas rentable.
- Ex. : antiparasitaires

#### 2.2 - Médicaments éliminés par la recherche et le développement

##### DEFINITION

Au cours des différents stades de recherche et développement, beaucoup de morts surviennent : sur 10 000 substances testées, une seule deviendra médicament. La majorité des médicaments sont mort nés.



## RAISONS

A chaque étape de la genèse, il y a des écueils qui provoquent l'abandon de la substance.

Les raisons sont d'ordre scientifique et médical :

- aspect efficacité : on abandonne les molécules peu efficaces.
- aspect sécurité : molécule toxique chez l'animal ou tolérance limite chez l'homme (effets indésirables)

Souvent, l'aspect sécuritaire prédomine et tue l'innovation.

## 2.3 - Médicaments orphelins

### DEFINITION

Substances dont l'activité thérapeutique est authentifiée ou substances ayant un potentiel thérapeutique pratiquement certain. Ces médicaments sont intéressants, pourtant ils ne seront pas ou ne sont plus commercialisés.

On les appelle "orphelins" car personne ne veut les commercialiser (ils n'ont pas de parents).

- Exemples :
- Médicaments applicables au traitement de maladies rares, elles-mêmes qualifiées d'orphelines
  - Médicaments volontairement retirés du marché par leur fabricant pour des raisons économiques (pas rentables)

D'ailleurs, la mort d'un médicament est en général discrète.

Cela peut poser problème au médecin et au pharmacien.

- Produits réservés à des fins de diagnostics rares
- Antidotes d'intoxications aiguës exceptionnelles.

Certains médicament sont orphelins dans un pays et pas dans un autre.

Ex. : la dopamine existe en France mais est orpheline aux USA.

les sels de bismuth sont orphelins en France mais pas aux USA

### RAISONS

- **industrielles** : difficultés d'obtention du produit entraînant un prix de revient exorbitant

- **administratives** : impossibilité de satisfaire économiquement aux exigences de l'enregistrement (AMM), essentiellement à cause des essais cliniques.

Ce problème se pose surtout dans deux cas :

→ médicament qui s'adresse à des pathologies orphelines. Il est difficile d'avoir le nombre de patients nécessaire pour organiser l'essai.

→ dans le cadre de substances antidotes, on rencontre des difficultés pour faire l'évaluation clinique car il faudrait faire un essai d'empoisonnement (problèmes d'éthique)

- **économiques** : non rentabilité par marché trop étroit (le marché ne rapportera rien car faible nombre d'utilisateurs potentiels). Non rentabilité par manque de protection du marché si le produit n'est pas brevetable. C'est le cas des produits naturels et des dérivés organiques. (on peut breveter le mode d'obtention mais pas le produit lui-même).

Ex. : beaucoup d'antibiotiques.



### - psychologiques

→ la mauvaise image de marque du médicament dissuade un preneur ou un repreneur  
Ex. : le thalidomide a entraîné des malformations chez l'enfant quand il était administré à la femme enceinte. Il a été retiré, mais il a une action indéniable comme anti-inflammatoire dans certaines maladies comme la lèpre.

Il est potentiellement intéressant, mais personne ne veut le prendre en compte.  
Actuellement, c'est une pharmacie hospitalière qui le fabrique pour toute la France.

→ Syndrome "non invented here" = rejet par une firme de l'intérêt apporté par une substance quand elle a été découverte par un chercheur indépendant.

Ex. : - La pilule anti-vieillessement du Professeur BEAULIEU a toutes les caractéristiques d'un médicament orphelin.

C'est un produit d'origine naturelle et le Pr BEAULIEU ne trouve pas de partenaire commercial.

- Le pro-découvreur du VIH recherche un vaccin et a du mal à trouver un partenaire.

## SOLUTIONS

Des efforts sont faits pour que ces médicaments ne restent pas orphelins :

→ Mise en place de dispositions semi-étatiques

Ex. : le thalidomide fabriqué par la pharmacie centrale de l'assistance publique de Paris (cette pharmacie a une usine de 400 employés mais pas le statut d'établissement pharmaceutique donc théoriquement pas le droit de fabriquer pour le territoire français).

→ solution étatique sous forme d'une loi : décret du J.O du 10 Juillet 1994 qui établit l'ATU ou Autorisation Temporaire d'Utilisation. Certains médicaments sont dispensés d'AMM car ils ne pourraient jamais l'obtenir.

Le médicament est reconnu, même si le dossier clinique est insuffisant.

Ex. : En Juillet 1994, à l'hôpital neuro-cardio, on utilisait 80 molécules sans AMM dont 40 à 50 orphelines.

## 3 - Mort pendant la commercialisation

### 3.1. - Mort d'origine thérapeutique

C'est une mort par substitution.

Deux types de mort :

- pour un médicament installé, mort par substitution par un médicament nouveau qui paraît meilleur du point de vue efficacité et sécurité.

C'est une mort lente sur plusieurs années.

C'est la mort normale d'un médicament.

Plus rarement, la mort peut être brutale.

Ex. : les corticoïdes ont tué le salicylate de sodium pour traiter les rhumatismes articulaires aigus et la streptomycine a disqualifié les médicaments antituberculeux.

- quand un médicament nouveau est commercialisé mais meurt par incapacité de substitution (qualités insuffisantes pour remplacer les médicaments déjà sur le marché).



### 3.2 - Mort d'origine administrative

- Insuffisance (ou absence) d'effets bénéfiques :

Un médicament peu actif peut obtenir l'AMM.

Mais il y a une opération de validation = C'est la reprise régulière de l'étude des anciennes AMM.

- 3 cas :
- l'AMM est valide donc reconduite
  - l'AMM nécessite un complément (opérations cliniques à refaire)
  - l'AMM est retirée

- Emergences d'effets indésirables tels qu'ils nécessitent le retrait du médicament (c'est l'agence du médicament qui prend la décision).

- Limite à l'emploi : inscription à un tableau, aux stupéfiants, ce qui limite son utilisation d'où manque de rentabilité et retrait possible.

### 3.3 - Mort d'origine économique

- Le prix du médicament est fixé bas à l'origine et mal revu à la hausse d'où manque de rentabilité.

- Trop faible consommation du produit.

Quand une firme retire un produit, dans un premier temps elle supprime toujours la monographie dans le Dictionnaire VIDAL (qui est une source d'informations privées). Puis, elle laisse mourir le médicament, en général sans prévenir le grossiste ou le pharmacien.





G A S P A

RONEO IV du 06/02/95 - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

RENAUD Christine  
ESCAVELOMANDROSO H.

## ETUDES PRECLINIQUES

Les études précliniques font partie des évaluations indispensables avant l'étude chez l'homme ; elles constituent donc des prérequis.

Les objectifs : - Descriptif des essais  
- Méthodologie  
- Résultats, indications des résultats

Constater ainsi les difficultés d'interprétation et les limites de ces résultats pour l'extrapolation à l'homme ou la prédiction chez l'homme.

### I - INTRODUCTION

#### 1 1 - Définition et objectifs

L'étude préclinique concerne l'expérimentation animale du médicament, son appellation est étude plutôt qu'essai, l'essai étant réservé à l'homme.

Ces études précliniques sont réalisées dans la perspective de l'administration du médicament à l'homme, c'est pour cela qu'elles constituent les prérequis.

Avant la première administration chez l'homme, il apparaît nécessaire de faire deux types d'étude :

- sur la sécurité du médicament - toxicologie. Si la substance est trop toxique, elle ne sera pas administrée à l'homme.
- sur l'activité du médicament - pharmacologie. Il ne sert à rien de passer à l'homme si pas d'activité chez l'animal. Inversement, l'absence d'activité chez l'animal conduit à ne pas tester chez l'homme une éventuelle activité. Il existe des substances inactives chez l'animal et actives chez l'homme.

La double approche sécurité-efficacité se retrouvera dans l'évaluation clinique.

La première étape de sécurité prédomine à l'activité (efficacité).

#### 1.2 - Réglementation

Les études pharmacotoxicologiques (études chez l'animal) sont introduites par 3 sortes de texte législatif et/ou réglementaire.



- Texte réglementant l'enregistrement du médicament (A.M.M.) qui exige un dossier pharmacotoxicologique d'étude chez l'animal. Il y a lieu de constater à ce titre là, qu'il n'y a pas de place, pas d'exigence, sur le plan réglementaire concernant les méthodes alternatives (nouvelles méthodes d'évaluation chez les animaux qui peuvent se faire sur cellules, tissus).

Sur le plan réglementaire, il faut une étude sur l'animal entier.

- Texte concernant l'expérimentation des médicaments chez l'homme, texte sur les essais cliniques.

Loi du 20 Décembre 1988. (22 Décembre parution au Journal Officiel) loi dite de protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale : loi HURIET.  
(Loi émanant d'un sénateur).

Cette loi confirme la nécessité de prérequis animal avant l'expérimentation humaine.

- Textes qui vont définir l'expérimentation animale elle-même (il existe plusieurs textes). Ces textes définissent les techniques d'expérimentation animale ; les conditions d'assurance de qualité garantissant la validité des résultats ; la bonne utilisation des animaux dans les expérimentations, regroupés dans les B.P.L (Bonnes Pratiques de Laboratoire). Il existe deux types de BPL :

- BPL qui ont trait à l'expérimentation animale
- BPL qui pilotent les modalités d'exécution des analyses dans les laboratoires de biologie.

### **1 3 - Organisation**

Ces études précliniques prennent place immédiatement après la phase de découverte de la molécule et avant la phase clinique d'essai du médicament chez l'homme.

Certaines études sont cependant réalisées pendant les essais cliniques et non avant.

Les conditions de réalisation, de locaux, d'opérations décrites dans les B.P.L permettent la fiabilité, la reproductibilité des résultats.

## **II - ETUDES**

Etudes de l'étape activité concernent 2 types d'étude :

- pharmacodynamique
- pharmacocinétique

Elles visent donc d'une part à déterminer l'activité du médicament chez l'animal = pharmacodynamique, d'autre part à déterminer le devenir du médicament chez l'animal = pharmacocinétique. Eventuellement, relier les 2 dans le cadre d'une corrélation pharmacocinétique et pharmacodynamique.

### **2.1 - Etude - pharmacodynamie**

#### **2.1.1- Définition - Objectifs**

L'étude des variations provoquées par le médicament dans les fonctions des organismes animaux, que ces fonctions soient normales ou expérimentalement altérées.



### 2.1.2- Méthodologie

Il y a deux parties :

- *Partie descriptive* : Recherche des modifications apportées à telle ou telle fonction par le produit, les modifications qui devraient avoir un effet thérapeutique chez l'homme.  
Ex. : un effet anti-sécrétoire gastrique chez l'animal ferait penser à un produit anti-ulcéreux chez l'homme.

- *Partie plus explicative* : Détermination des mécanismes d'action chez l'animal impliquant une mise en jeu des récepteurs ou médiateurs. (Pharmacologie moléculaire)

Spécialisation en pharmacologie

- pharmacologie générale concerne les grandes fonctions
- pharmacologie spécialisée dite orientée portant sur un organe donné.

L'étude est menée selon un mode comparatif par rapport à des substances de référence appartenant à la même classe chimique, même classe thérapeutique.

Techniques d'étude :

Certaines techniques sont calquées sur la pathologie (douleur obtenue par la chaleur, l'excitation, la pression), certaines sont basées sur des connaissances physiopathologiques.

Ex. : la crise d'angor non objectivable chez l'animal est due à un défaut d'O<sub>2</sub>. La technique d'étude utilise un produit qui diminue la consommation d'O<sub>2</sub>.

Note du Prof : Pharmacologie est un terme générique comportant la pharmacodynamie et la pharmacocinétique.

Utilisation du terme pharmacologie pour exprimer la pharmacodynamie.

### 2.1.3- Résultats

#### \* *Apports*

- Les résultats apportent une indication sur l'activité du médicament sur l'animal, sur certaines fonctions organiques, sur les médiateurs.

Ils apportent une indication sur la relation dose-effet du médicament chez l'animal, ils donnent une indication sur la dose active, en particulier DE<sub>50</sub> : dose moyenne pour laquelle 50 % de l'activité maximale du produit est obtenue sur un modèle pharmacologique.

Apport non obligatoire : mécanisme d'action du produit chez l'animal.

#### \* *Limites*

L'extrapolation des résultats à l'homme est difficile, une activité chez l'animal peut ne pas être retrouvée chez l'homme et inversement.

Ex. : LSD pas d'effet hallucinogène chez l'animal.

Il y a une part d'inconnu dans le passage de l'expérimentation animale à l'essai chez l'homme. Les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Pourquoi ces limites ?

- l'animal n'est pas l'homme  
la pharmacologie animale n'est pas la pharmacologie humaine.  
Une des déviations, proposer les mécanismes d'action trouvés chez les animaux valables chez l'homme.

Ex. : médecine parallèle

- dans le cadre de l'expérimentation utilisant un organe isolé. Un organe isolé n'est pas l'organisme entier.



### 2.1.4- Exigences administratives

Dans le cas de l'enregistrement pour obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), il faut présenter 3 dossiers :

- 1 - Dossier analytique - galénique
- 2 - Dossier pharmacotoxicologique avec une partie constituée par une étude préclinique chez l'animal.
- 3 - Dossier clinique

Comment la Commission statue-t-elle ?

Les exigences sont limitées et moins précises que pour les études toxicologiques. Mais la même question revient : Est-ce que cette rigueur ne tue pas l'innovation ?  
Ex. : l'aspirine serait exclue dès les premiers tests pharmacologiques.

## 2.2 - Pharmacocinétique

### 2.2.1- Définition - Objectifs

La pharmacocinétique décrit le sort du médicament dans l'organisme. Elle tient compte des phénomènes de résorption, de répartition, et de d'élimination dans l'organisme.

CCL : pharmacocinétique = effets de l'organisme sur le médicament.

Des études sont essentielles pour déterminer la concentration du médicament et de ces métabolites dans : - le sang  
- les excréats  
- les tissus

Elles nous donneront une indication quant à l'existence : - d'induction enzymatique  
- de métabolite actif

De plus, en association avec l'étude pharmacodynamique précédente ( $\simeq$  pharmacologie), nous pouvons mettre en évidence la corrélation existant entre :

- la concentration sanguine et l'activité
- la concentration sanguine ou tissulaire et la toxicité

Ceci permettra une sélection d'espèces animales plus proches de l'homme par rapport à la pharmacologie.

### 2.2.2- Méthodologie

Comme pour toutes études, on administre un produit et on détermine :

- la concentration sanguine
- la concentration tissulaire

L'administration peut être : • **unique** → obtention de paramètres liés à une dose unique  
• **répétée** → obtention de paramètres supplémentaires

Les animaux utilisés successivement sont :

- 1 - Le rat
- 2 - Le chien
- 3 - Le porc





G A S P A

### 2.2.3- Résultats

#### \* Apports

On obtient différents renseignements par rapport aux phases.

Chez l'animal : paramètres de **résorption**  
**distribution**  
**d'élimination**

Dans les paramètres d'élimination, on inclut les paramètres de **biotransformation**.

On obtient également des indications sur la présence ou l'absence de **métabolites actifs**.

On déterminera la **cinétique** : linéaire ou non, donc dose dépendante ou non.

CCL : D'après le profit de la molécule, on effectuera un classement par rapport à la faible ou à la forte : **extraction hépatique**  
**clairance rénale**  
**fixation protéique**  
**volume de distribution**

Ces résultats seront intéressants sur le plan de l'**extrapolation** à l'homme.

Ex. : Si le médicament a une importante  $Cl_R$  (clairance rénale) chez l'animal, il y aura de fortes chances pour qu'elle soit également importante chez l'homme.

Certaines informations permettent de donner des indications sur la possibilité d'interactions **physiologiques** ou **pathologiques**. Mais surtout, les renseignements obtenus permettent une projection sur la sécurité d'emploi (biotransformations du médicament, comparaison entre la pharmacocinétique animale et humaine).

Les études toxicologiques chez les animaux sont capitales pour éviter la toxicité chez l'homme.

Donc, on réalise de nombreux essais toxicologiques chez l'animal et on va les développer largement, et utiliser leurs résultats par extrapolation simple.

Mais, on se heurte à un problème : le métabolisme du médicament chez l'animal et le métabolisme chez l'homme sont **différents**. Tout ceci remet en cause les résultats de la toxicologie !!

Donc, lors de la 1ère phase des essais cliniques, on testera systématiquement la pharmacocinétique du médicament.

On pourra mettre en évidence des métabolites différents → **actifs**  
↳ **toxiques**

Toutes les études toxicologiques ne sont pas valides : certaines substances sont toxiques chez l'homme. En retour on recherchera donc des animaux qui auront le **même métabolisme** que l'homme.

La pharmacocinétique chez l'animal sera un accompagnement qui validera la partie toxicologique.

#### \* Limites

Il existe une différence entre la pharmacocinétique chez l'homme et chez l'animal.

CCL : les études pharmacocinétiques chez l'animal ne dispensent pas d'études pharmacocinétiques chez l'homme.

### 2.2.4- Exigences administratives

Enregistrement : l'étude pharmacologique chez l'animal entre dans la toxicologie, accompagnée par les effets pharmacologiques et la pharmacocinétique chez l'homme ; le tout constitue le dossier pharmacologique.





G A S P A

RONEO IV du 07/02/95 - 8 h - 10 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

RENAUD Christine  
ESOAVELOMANDROSO

### III - ETUDES TOXICOLOGIQUES

#### 1 - Définition - Objectifs - Organisation

Ces études sont entreprises dans le but de déterminer la sécurité d'emploi du produit (ce n'est pas encore un médicament). Elles sont constituées par une série d'études : effets mutagène, toxique, cancérigène.

La méthodologie est décrite dans des protocoles, s'inscrit dans un cadre réglementaire (comme l'étude pharmacologique).

Sur le plan de l'organisation se pose la question : les études précliniques doivent-elles être réalisées avant l'administration chez l'homme ?

Cette disposition logique n'est que théorique. Il existe une certaine juxtaposition des études pouvant être menées conjointement. En effet, l'étude toxicologique risque de durer 2 à 3 ans. Et il est difficile pour une firme d'attendre ces 3 ans. On permet alors une cohabitation des essais cliniques et l'étude préclinique. Il existe cependant des règles, un certain nombre d'études précliniques devront être réalisées avant toute administration chez l'homme, elles constituent les pré requis.

Ce sont : - l'étude de toxicité aiguë (par administration unique)  
- l'étude de la toxicité subaiguë (par administration répétée de durée limitée)  
- l'étude de la détermination préliminaire du pouvoir mutagène (test un peu élémentaire moyennement performant)

Les autres études peuvent être menées conjointement avec les essais cliniques.

#### 2 - Etudes

On verra 3 types d'études : - étude toxicologique  
- étude des effets sur la reproduction  
- étude de la mutagenèse, de la cancérogenèse

##### 2.1. - Toxicité

Elles ont pour but de déterminer l'effet toxique de la substance, elles sont organisées de façon précoce car donnent des renseignements importants.

La toxicité chez les animaux est disqualifiante pour l'évaluation.

Elles sont faites précocement car c'est finalement les posologies déterminées dans ces études de toxicité qui vont être le support des premières posologies administrées à l'homme.

Ex. : A partir des posologies toxiques DL<sub>50</sub>, DL<sub>100</sub>, DL<sub>0</sub> par extrapolation, on va essayer d'estimer la première posologie lors de la première administration chez l'homme.

Ces études sont regroupées en 2 ou en 3 parties : la toxicité chronique est rattachée à la toxicité subaiguë car il s'agit seulement d'une différence de durée d'administration (2 parties).





### 2.1.1- Etude de la toxicité aiguë

Etude des effets toxiques après administration unique de la substance avec la détermination essentiellement de trois doses :

Les doses toxiques : (servant de référence pour la suite)

- DL<sub>50</sub> (dose entraînant la mort de 50 % des animaux)
- DL<sub>0</sub> (dose maximale qui est toujours tolérée DMT) dose pour laquelle on ne relève aucun mort.
- DL<sub>100</sub> (dose minimale pour laquelle tous les animaux meurent).

La toxicité aiguë permet de mettre en évidence les symptômes de la toxicité aiguë, les causes de la mort.

Le rapprochement des doses toxiques déterminées comme on vient de le voir avec les doses pharmacologiques (DE<sub>50</sub>), la comparaison permettent d'avoir une idée sur la marge de la toxicité de la molécule appelée plus tard : marge thérapeutique.

### 2.1.2- Toxicité subaiguë - chronique

Etude de la toxicité par administration répétée du produit.

Il y a deux façons de procéder en rapport avec la durée d'administration :

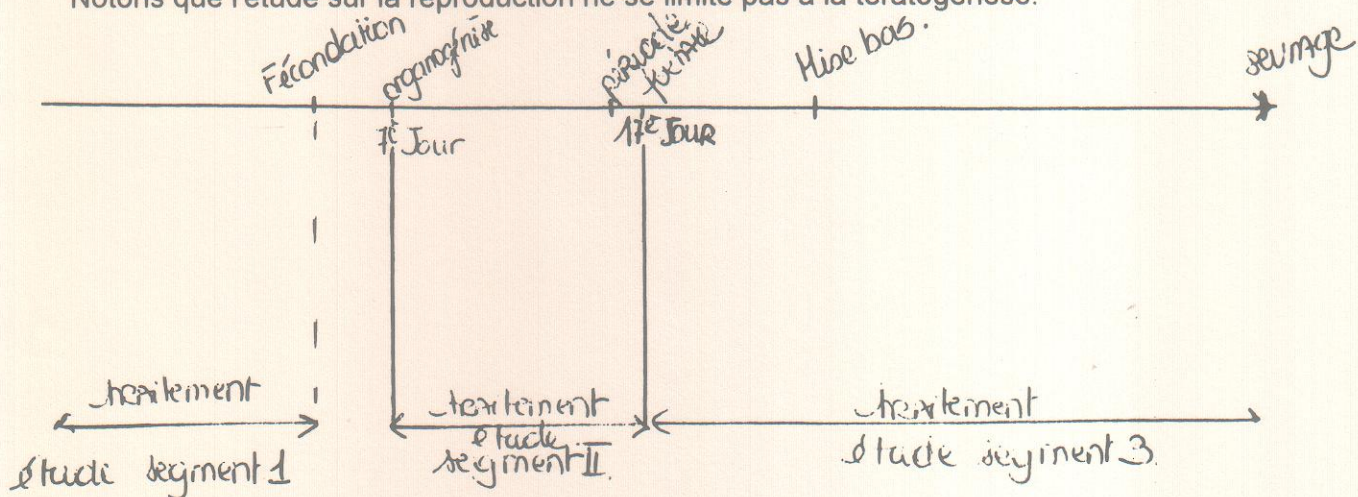
- durée limitée 2 à 4 semaines avec des posologies assez élevées = toxicité subaiguë (constitue un pré requis comme la toxicité aiguë)
- durée 6 à 18 mois (selon les pays), étude de la toxicité chronique par administration répétée, prolongée.

Dans le cadre de l'administration du médicament, l'évaluation de la toxicité se fait par l'étude de la létalité mais aussi en regardant les altérations fonctionnelles, comportements des animaux (oeil, coeur...), modifications des paramètres biochimiques, modifications fonctionnelles de certains organes (rein, foie...), étude des lésions anatomopathologiques lors du sacrifice des animaux à la fin de l'étude toxicologique.

## 2.2 - Etudes des effets sur la reproduction

Ce type d'étude est regroupé en 3 phases qui sont appelées segment 1 - 2 - 3 (termes consacrés).

Notons que l'étude sur la reproduction ne se limite pas à la tératogénèse.





Etude habituellement faite chez la rate, on va distinguer les grandes étapes de la reproduction : la fécondation, la mise bas, le sevrage.

Après la fécondation on distingue deux étapes : - Une organogenèse  
- une période dite foetale

### **2.2.1- Etude du segment 1 (étude de la fertilité)**

On va administrer à des animaux de laboratoire (rat, rate) avant leur accouplement le traitement.

Administration soit au rat, soit à la rate, soit aux 2, cela avant l'accouplement de façon à évaluer si le traitement perturbe la gametogénèse, la fertilité et peut contribuer à la stérilité. L'atteinte toxique peut se traduire par la diminution de la fécondité (qui sera évaluée), **elle ne peut se traduire par une malformation.**

Les effets toxiques recensés : nombre d'accouplement, prélèvement de foetus par césarienne avant la mise bas, on dénombre les gravides, les foetus morts, les foetus vivants, les corps jaunes. Ce qui permet par rapport à des substances témoins d'avoir une idée sur la fertilité.

(Substance témoin : non toxique n'altérant pas le segment 1).

### **2.2.2- Etude du segment 2 (Etude embryotoxique - tératogénèse)**

Elle se fait chez la rate, ce type d'étude se déroule entre le 7<sup>e</sup> jour après la fécondation et le 17<sup>e</sup> jour qui se situe en début de la période foetale. Cette période correspond à l'organogénèse, pendant la gestation. (durée valable uniquement chez la rate). Pendant cette période, on administre le produit et on va regarder les effets. Cette étude comprend l'étude de l'embryotoxicité du produit et l'effet tératogène.

L'absorption par la mère pendant la période sensible, critique de l'embryogenèse (organogenèse) peut provoquer 2 types d'altération :

- 1 embryotoxicité : retard de croissance et de développement d'une part, embryolétalité = mort de l'oeuf d'autre part
- effets de la tératogénèse : forme particulière de l'embryotoxicité = apparition de malformation congénitale pouvant être de 3 ordres : squelettique, viscérale-organique, métabolique éventuellement.

Administration du produit chez la mère, qui sera sacrifié avant la mise bas, on observera le foetus macroscopiquement, biologiquement, évaluation des malformations, du retard de croissance et évaluation de la fréquence.

### **2.2.3- Etude du segment 3 (Etude de la toxicité périnatale)**

L'administration du produit se fait avant la mise bas, en tout cas après la phase d'organogenèse jusqu'à la période du sevrage, donc du 17<sup>e</sup> jour -----> sevrage. La période visée est la période foetale et toute la première partie de la maturation des jeunes animaux, il y a seulement maturation et perfectionnement des organes qui ont été formés au cours de l'organogenèse.

On observera des effets sur :

- le développement final du foetus
- les conditions de la mise bas
- la croissance et le développement du nouveau-né en particulier à cause d'un éventuel passage du produit dans le lait.
- avant le sevrage, les animaux seront sacrifiés pour un examen anatomopathologique.



Une substance est toxique pour le segment 3 si elle contribue à un nombre <sup>important</sup> d'effets toxiques, à une fréquence <sup>élevée</sup> de la survenue de ces effets par rapport à un témoin.

### 2.3 - Mutagenèse - cancérogenèse

L'observation d'effets mutagènes a une valeur prédictive pour les effets cancérogènes. De ce fait, pendant longtemps, on a cru pouvoir se dispenser d'études cancérogènes.

En effet, ces études sont lourdes car elles sont longues, il faut administrer le médicament en chronique pendant toute la vie de l'animal.

A partir du moment où l'effet cancérogène est à priori rare, pour visualiser un effet rare il faut augmenter la puissance du test donc utiliser beaucoup d'animaux et donc ceci rend ces études extrêmement coûteuses. On préfère investir dans des études de mutagenèse, faites in vitro en général, et en jouant sur le caractère prédictif.

Pendant une période, cette idée fut reprise par le pouvoir public, puis il y a eu un changement car ce caractère prédictif ne peut remplacer les études de cancérogenèse.

A l'heure actuelle, les 2 études sont organisées ; l'étude mutagène précède l'étude cancérogène.

#### **2.3.1- Etudes mutagènes**

Définition : Recherche d'altérations possibles, sous l'effet de la substance, du patrimoine génétique : mutations chromosomiques  
géniques

#### **2.3.2- Etudes cancérogènes**

Définition : Recherche du pouvoir cancérogène → appréciations d'un risque cancérogène.

- nécessité d'un grand nombre d'animaux et quelquefois ce nombre n'est pas atteint.
- durée trop limitée des tests

(Anecdote de M. FERRY : Lors d'une séance de la commission d'AMM à laquelle, il participait, un dossier toxicologique présente : 3 tests toxicologiques négatifs  
1 test toxicologique positif

Question : Le test positif doit-il être pris en compte, sachant qu'il existe de nombreux pièges d'interprétation par rapport à la population témoin).

- 2 - L'animal n'est pas l'homme, il existe une différence de pharmacocinétique malgré le choix de plusieurs espèces : effets variants.
- 3 - Impossibilité de mise en évidence de manifestation chez l'animal.  
Ex. : perturbations faibles, chez l'animal sauf exceptions; les réactions allergiques sont pratiquement non objectivables chez l'animal.  
Les troubles subjectifs, psychiques, les états dépressifs, les hallucinations sont difficilement évaluables.  
Certains troubles ne sont reconnus que par l'homme : vertiges, nausées, céphalées, asthénie.
- 4 - L'animal n'est pas l'homme malade, les effets de certaines maladies sont difficilement reproductibles chez l'animal.  
Ex. : insuffisances rénales  
déficit enzymatique



Pour évaluer ce risque, on traitera l'animal pendant toute sa vie.  
Objectivation par autopsie puis étude anatomopathologiques  
des animaux morts en cours d'essai  
de l'ensemble de la population en fin d'essai, en la sacrifiant.

Objectiver = déceler l'apparition d'une tumeur.

### 3 - Résultats

#### 3.1 - Apports

Les études toxicologiques chez l'animal sont indispensables car on ne peut avoir de réplique chez l'homme.

Exception : Lors d'une intoxication volontaire aiguë → connaissance de la dose létale par l'intermédiaire des centres antipoison.

Problèmes car c'est une approche : - non souhaitée  
- tardive

En raison du caractère indispensable, l'ensemble de ces essais sont réalisés avant la première administration à l'homme.

#### 3.2 - Limites

Beaucoup d'études de toxicologie sont finalement peu indicatrices des effets indésirables chez l'homme. De nombreuses substances n'ayant pas d'effet toxiques chez l'animal vont manifester plus tard chez l'homme des effets indésirables, qu'aucune étude ne laissait présager.

Pourquoi ?

1 - En raison de la difficulté des techniques expérimentales :

Ces limites amènent une certaine attitude :

si constatations d'effets toxiques (téatogènes), on en tient compte impérativement.  
s'il n'apparaît pas d'effet toxique, pas de conclusion formelle sur l'absence de tout risque téatogène pour l'homme. D'où 2 effets :

- l'évaluation chez l'homme est impérative
- dans l'utilisation du médicament on aura toujours des difficultés à s'appuyer sur l'information obtenue sur l'animal.

Ex. : pour les femmes enceintes, on aura aucun appui sur l'expérimentation animale -----> PRECAUTIONS

### 4 - Exigences administratives

Toutes ces données seront réunies dans le rapport toxicopharmacologique présenté à la commission d'enregistrement pour l'obtention de l'AMM (bénéfices > risques).



# ESSAIS CLINIQUES PRE - AMM (Essais de phase I, II, III)

En fait, il existe 4 phases, mais par commodité on divise les essais en :

- essais pré-AMM
- essais post-AMM → phase IV pendant la commercialisation du médicament

## I - DEFINITION ET OBJECTIFS

### 1.1 - Place

L'évaluation clinique pré-AMM est située après l'étude préclinique sauf exception. (Fusion de l'évaluation clinique et essais chez l'animal).

L'ensemble de l'évaluation va permettre de constituer un dossier qui va entrer dans le dossier d'AMM pour l'obtention de l'autorisation dans le cadre du dossier clinique.

La phase I permet d'avoir l'action pharmacologique chez l'animal  
l'action pharmacocinétique chez l'homme

### 1.2 - Appellation

#### 1.2.1- Essais

Pour l'homme on parlera d'ESSAIS cliniques  
thérapeutiques  
médicamenteux

#### 1.2.2- Phases

Phase I, II, III -----> validation de ces termes  
ne pas parler de phases primaires, secondaires !  
Il existe une tentative pour segmenter ces phases

IIB -----> prouvée par FDA (organisme américain)

IIIB -----> peu justifiée

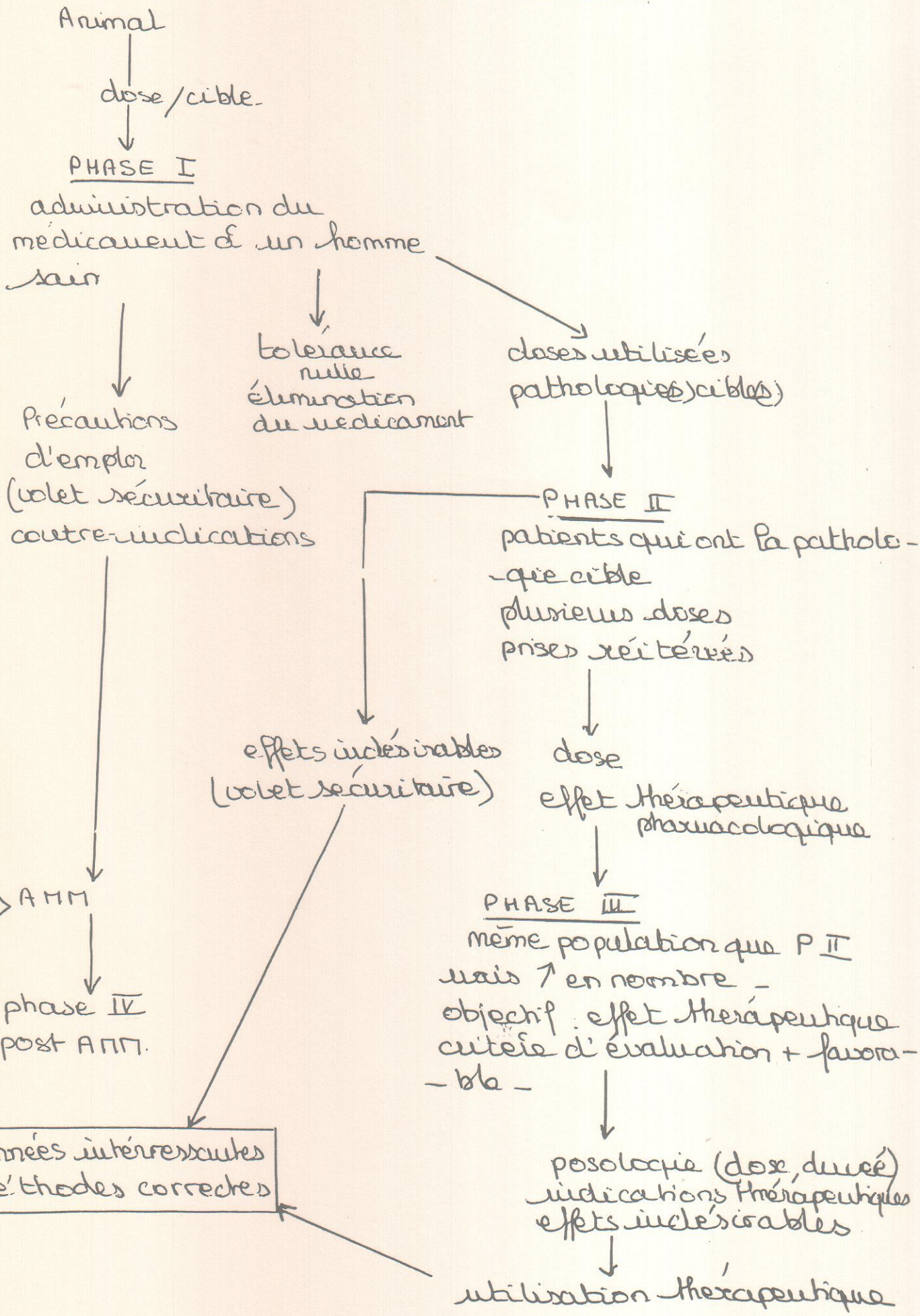
en fait IIIB = IV dissimulée

pour des raisons peu avouables basement commerciales

### 1.3 - Organisation générale : nature et objectifs (voir schéma)



Essais cliniques.



si données intéressantes si méthodes correctes



## II - LEGISLATION ET ETHIQUE

### 2.1. - Les textes régissant l'essai clinique

Textes -----> législation  
-----> réglementation      • Mais dans ce cas, il existe une différence car on légifère en éthique.

Avant, il existait 2 textes :

- réglementaires ou juridiques
- les problèmes moraux qui avaient trait à l'éthique

Maintenant, les règles morales sont devenues des règles de droit. (Ex. : demander consentement du malade).

Les textes de législation et d'éthique sont communs dans le droit français.

#### **2.1.1- Obligations**

Malgré le droit, il existe des indications qui sont des recommandations.

Code de la santé publique.

- Textes AMM ----> évaluation chez l'homme correctement
- Textes essais cliniques ----> Loi HURIET qui régit les essais cliniques : protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale ----> loi à visée éthique.
- Bonne Pratique Clinique = textes décrivant la méthodologie des essais cliniques  
Ceci donne une assurance qualité permettant la validation.



RONEO IV du 08/02/95 - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

ESOAVELOMANDROSO H.  
RENAUD C.

### 2.1.2- Les recommandations et/ou propositions

\* Droit européen : les BPC sont RÉGIES par un texte européen qui n'est pas tout à fait identique au texte français, mais qui s'en inspire fortement.

Les guide-lines indiquent les modalités pour réaliser les expérimentations chez les enfants ou les sujets sains. Ce sont en fait des propositions de techniques qui sont régulièrement actualisées ( $\approx$  30).

\* Codes éthiques internationaux : leurs contenus sont repris par la loi HURIET

→ Code de Nuremberg (1947) : le plus important

- pour le non renouvellement d'expérimentation humaine criminelle
- c'est le premier texte en rapport avec l'éthique

→ Déclaration d'Helsinki (1964) : discussion de la liberté des hommes et de la disposition de leur corps :  
Tokio (1975)  
Manille (1981)

Tous ces codes ont évolués et se sont enrichis. Les derniers ne rajoutent que des touches légères par rapport à l'Helsinki qui est le code de référence.  
Les règles éthiques sont reprises par HURIET.

→ Code de déontologie médical concerne les pratiques médicales.

## 2.2 - Organisation de l'essai (selon les textes)

### 2.2.1- Domaine de l'essai

Domaine de recherche biomédical défini par HURIET puis par le code de la santé publique.

Ce domaine couvre :  
- les essais  
- l'étude  
- l'expérimentation sur l'être humain

Il existe 2 types d'essais

→ essai à finalité thérapeutique directe ; la personne entrant dans l'essai est susceptible d'en bénéficier

→ essai sans finalité thérapeutique directe englobe tous les autres essais :

- essai chez le sujet sain
- essai chez patients dans la mesure où le médicament à tester n'aura rien à voir avec la pathologie.

Ex. : Essais de médicaments à un insuffisant rénal qui permettront l'évaluation de la pharmacocinétique des médicaments comme les antibiotiques.

Le domaine couvre toutes les phases de la phase I → phase IV.  
Echappent à la loi, les études épidémiologiques et pharmacoépidémiologiques qui sont effectuées au moment de la commercialisation.



Il y a des difficultés pour définir un domaine dans les extrêmes de la vie, précision plus ou moins bien faite.

Ex. : Qu'entend-t-on par embryon ? Est-ce une personne humaine potentielle ?  
Comment peut-on qualifier une personne en coma dépassé ?

### 2.2.2- Conduite de l'essai

**Personnes** : 1e catégorie -----> patients → sujets sains  
↳ sujets malades

2e catégorie -----> le promoteur qui est soit:  
UNE  
✓ personne morale ou physique prenant l'initiative de l'essai en le finançant et qui va assurer la garantie.

La garantie est une assurance pour la protection des personnes.

- un laboratoire ou un institut ou un hôpital quand il n'y a pas d'intérêt pour les instituts privés.

3e catégorie : l'investigateur qui est la où les personnes qui dirigent ou surveillent la réalisation de l'essai en mettant à disposition les patients.

Pour les firmes privées, elles sont obligées de combiner avec une catégorie de médecins → hospitaliers  
↳ de ville

Ils seront alors les investigateurs.

**Lieux** : En milieu hospitalier, il y a une facilité de recrutement pour l'investigateur hospitalier.

Pour certaines pathologies, l'expérimentation est difficile voire inopportune.

En effet tester un AI à l'hôpital n'est pas évident car l'utilisateur potentiel fréquente peu l'hôpital, le traitement se fera plutôt à la maison en ambulatoire.

Le critère de jugement est modifié : on ne jugera pas l'efficacité mais la qualité de vie.

Le patient percevra la dégradation ou l'amélioration dans son milieu familial.

**Textes** : Décritent les conditions générales, les conditions matérielles, techniques et de sécurité.

Il existe une particularité pour les lieux où se réalisent l'essai sans finalité thérapeutique directe pour les sujets sains. A priori, l'hospitalisation n'est pas obligatoire.

Pour éviter les dérives, on définit un domaine hospitalier plus un environnement médical précis.

**Organisation** : (voir schéma joint)

Un essai clinique se met en place, s'organise, s'organise entre deux acteurs : le promoteur qui veut développer le médicament et 1 ou 2 investigateurs. Il existe cependant un investigateur principal. Les deux parties se rencontrent et définissent les critères de recrutement (quels patients introduire dans l'essai), la méthodologie, l'organisation. Elles arrivent à imaginer un essai, la conception de l'essai est décrite dans un protocole d'essai.

Dans ce protocole on trouvera : quels patients introduire dans l'essai, l'administration du produit se fait dans telles conditions, comment juger les effets du produit, comment interpréter les données?

Ce protocole d'essai est soumis à un comité d'éthique : Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale (CPPRB). Ce comité analyse le protocole d'essai sur différents plans : sur le plan éthique · Normalement il ne doit pas regarder la méthodologie, mais il est possible qu'il l'évalue.

mais surtout





G A S P A

Le comité donne un avis favorable ou défavorable à la réalisation de l'essai. Cet avis est communiqué à l'investigateur et au Ministère de la Santé auparavant, l'Agence du Médicament actuellement.

Si le comité émet un avis favorable, l'Agence du médicament ne dit rien et dans ce cadre, l'investigateur et le promoteur informés de cet avis vont mettre en place l'organisation de l'essai.

Dans le cas d'un avis défavorable, deux situations peuvent arriver :

- l'Agence du médicament ne dit rien
- L'agence du médicament interdit l'essai

Quand l'Agence du médicament est muette, habituellement l'essai est non réalisé.

L'investigateur et le promoteur prennent un risque avec un avis défavorable.

S'ils réalisent l'essai, et qu'un problème survienne au jugement, il sera noté qu'ils ont réalisé un essai avec un avis défavorable d'une part et d'autre part quand un avis est défavorable, les assurances ne veulent pas assurer, et le manque d'assurance est une distorsion à la loi, les investigateurs et les promoteurs sont donc en infraction avec la loi.

Si l'essai se met en place en milieu hospitalier, deux personnes doivent être averties :

- le Directeur de l'hôpital
- le Pharmacien qui gère et dispense le produit utilisé dans l'essai

#### \* Le contrôle et les sanctions

Ce contrôle est lié à l'organisation deux types de contrôle pouvant intervenir :

- avant l'essai
- à la fin, au moment de l'enregistrement

On donne les résultats, on explique comment l'essai a été fait ; une mauvaise méthodologie disqualifie l'essai.

Lors d'une modification du protocole, à priori le Comité Consultatif de Protection des Personnes soit être alerté. Il faut demander un nouvel avis faisant état de la modification.

Si on transgresse la loi, on encourt des sanctions.

Peuvent être pénalisées :

- la réalisation de recherche dans les locaux non autorisés
- l'absence de demande d'avis auprès du Comité Consultatif
- la réalisation de recherche qui a été suspendue ou interdite par l'agence du médicament
- recherche non conforme à la loi sur des personnes non protégées : Femmes enceintes, détenus, comateux
- défaut d'assurance à la responsabilité civile au titre de la recherche biomédicale
- non respect des règles de professionnalisation des volontaires sains.

### 2.3 - Enregistrement de l'essai

L'ensemble des données de l'essai clinique constituent la partie clinique du dossier de l'A.M.M. La commission d'AMM va se prononcer sur la pertinence et la qualité de l'essai lors de l'analyse du dossier. Le dossier clinique permet d'établir plus ou moins bien le rapport bénéfique/risque du médicament. C'est l'élément primordial sur lequel statue la commission.

Il existe des procédures "aménagées" de l'obtention d'AMM. (A bannir de votre vocabulaire AMM "aménagée").





Les procédures aménagées sont des démarches sur lesquelles on insistera beaucoup sur le dossier galénique, analytique, toxicologique. On sera moins exigeant sur les autres parties du dossier qui s'en tiennent à la biographie. On fera donc une impasse sur le dossier et l'évaluation clinique.

Cette entorse à la règle concerne certaines classes thérapeutiques et des classes de médicament.

- Ex. :
- la phytothérapie : ses spécialités pharmaceutiques
  - les spécialités pharmaceutiques d'homéopathie
  - produits anciens
  - les copies - les génériques
  - les médicaments banalisés très connus, très utilisés
  - spécialités pharmaceutiques d'automédication

Il y a donc deux catégories de médicaments :

- les médicaments validés par les procédures suscitées
- les médicaments non validés

Ex. : Médicament non validé : Une firme qui veut commercialiser AAS en automédication.

Les médicaments homéopathiques et les spécialités de phytothérapie ont des AMM mais ne sont pas évalués.

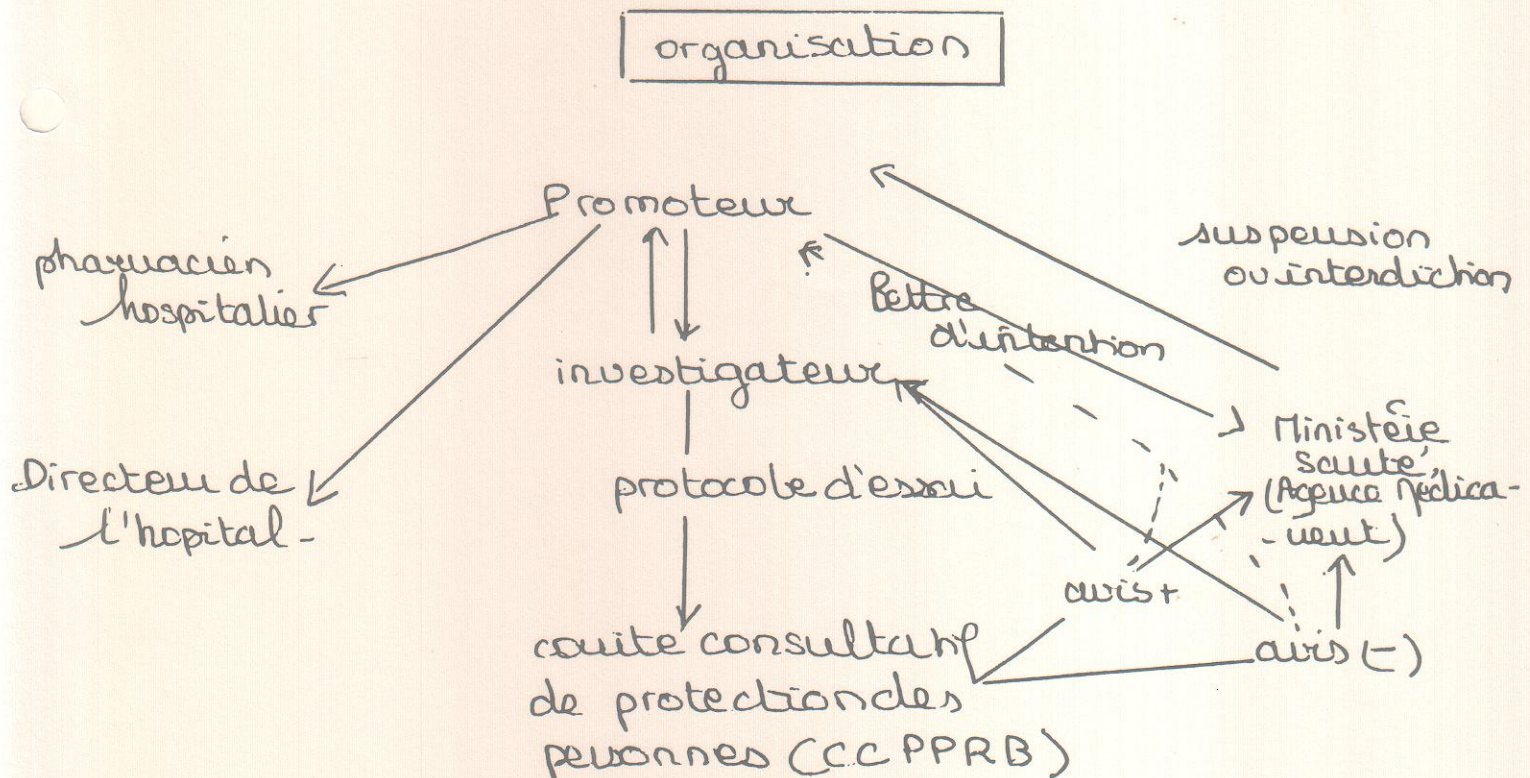
Un médicament est validé ni parce qu'il existe dans le VIDAL, ni parce qu'il a une AMM, mais parce qu'il a été évalué.

Il existe des médicament qui sont évalués avec une méthodologie rigoureuse.

Il existe des procédures laxistes.

Pour l'homéopathie, dans le Droit européen il a été demandé que ces produits soient des médicaments.

En effet, si ces produits ne sont pas des spécialités entrant dans une organisation prévue, ils seraient banalisés et vont se trouver dans un circuit hors service public.







G A S P A

RONEO IV du 09/02/95 - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

RENAUD Christine  
ESOAVELOMANDROSO H.

### **3 - Ethique de l'essai**

Fait partie intégrante de l'essai clinique. L'éthique concerne le médicament par définition ; des problèmes se sont posés, ils ont été débattus. Ces problèmes ont été réglés récemment, la loi date de 1992. Il faut connaître l'essentiel pour avoir un point de vue.

L'éthique de l'essai comporte 2 volets :

- Conditions éthiques de l'essai (pour réaliser un essai)
- Le deuxième volet étant le contrôle (cf le schéma d'organisation). Cette organisation inclut l'instance du CCPPRB, on a un contrôle à priori sur la base du protocole puisque la commission d'AMM ne regarde pas l'éthique mais la méthodologie.

#### **3.1 - Conditions éthiques de l'essai**

Dans le domaine de l'éthique, on parle avec des termes particuliers = recommandations mais souvent on utilise les règles éthiques. Il y a 5 règles importantes, la dernière concerne la proposition à un comité d'éthique de façon à ce que ce comité regarde si les quatre premières sont réalisées.

##### **3.1.1- Obligation de pré requis**

###### **\* Définition - Principe**

Pré requis constitués par les connaissances pharmaceutiques, pharmacotoxicologiques, cliniques sur le médicament au moment où l'essai clinique est envisagé.

Si on réalise une phase III, il faut prendre connaissance de tout ce qu'on sait sur le médicament : expérimentation préclinique, essai phase I et II.

###### **\* Pratique**

Les pré requis existent au niveau des firmes qui les communiquent. Un problème se pose, il faut savoir lire les pré requis ; pour cela il faut être très compétent ou savoir répartir les pré requis à plusieurs personnes pour que l'ensemble du problème soit vu. L'analyse pharmacotoxicologique est une affaire de spécialiste.

##### **3.1.2- Valeur scientifique du projet (Pertinence de la recherche)**

###### **\* Définition - Principe**

Un essai doit être pertinent sur plusieurs plans : les objectifs, la méthodologie ; il doit être conforme aux données actuelles de la science et cela avec la notion importante qu'un essai qui a une valeur scientifique insuffisante (méthodologie - objectifs insuffisants) ne permettra pas l'obtention des résultats souhaités et va imposer à des patients inclus dans l'essai des contraintes inutiles. Si la méthodologie est mauvaise la conclusion serait erronée. L'inclusion inutile d'un patient → un essai n'est plus éthique.



**\* Pratique**

Vérifier que les objectifs sont pertinents, considérer non pertinent un essai redondant, un essai copiant un autre fait auparavant, un essai dont les objectifs sont impossibles à atteindre. (Base scientifique insuffisante).

Vérifier que la méthodologie est valable, qu'elle est mise en oeuvre par des investigateurs avertis, compétents et ayant les moyens de réaliser l'essai avec la méthodologie précisée dans les protocoles d'essai.

Un point est discuté tous les jours : la possibilité pour un comité d'éthique de juger la méthodologie, l'éthique. Il y a deux points de vue :

- l'un : attitude très éthique, en faisant abstraction de la deuxième règle. Importance des pré requis, le problème du consentement du patient, le rapport bénéfice/risque ; abstraction de l'essai lui-même ; ce faisant, on risque de laisser se réaliser un essai inutile.

- l'autre : on voit les règles et on se prononce sur la méthodologie. On peut éliminer ainsi des essais mal structurés et ceux à objectifs peu scientifiques.

C'est probablement la meilleure solution, cependant elle lui est reprochée deux choses :

- Le Comité ne comporte pas des gens compétents, capables de se prononcer sur la valeur scientifique du projet.  
Certains membres du comité représentent des juristes donc fonctionnent comme tels, il y a aussi des représentants des congrégations religieuses, les associations de consommateurs.
- Il leur est reproché de travailler comme une commission pré-AMM.

**3.1.3- Rapport bénéfice/risque acceptable**

**\* Définition - Principe**

Lorsqu'on engage un patient dans un essai, il doit obtenir des bénéfices ou, un médicament est susceptible d'être désirable, de provoquer des incidents ; ce traitement comporte donc des risques.

Règle éthique : Il faut essayer de déterminer les bénéfices, les risques et faire le ratio bénéfice/risque et regarder si ce rapport est acceptable, positif.

**\* En pratique**

Il faut distinguer 2 figures.

• Sujet malade

La détermination du bilan bénéfice/risque est théoriquement possible. En définitive, c'est moins simple pour 2 raisons : Les bénéfices attendus sont supputatifs seulement attendus, on n'est pas sûr qu'ils se produiront. L'essai est fait pour démontrer qu'ils surviennent.

Malgré ce que l'on sait, il est difficile d'estimer le risque.

Problème éventuel : Un essai de qualité est réalisé de façon comparative (médicament comparateur étant soit une référence soit un placebo).

Si un malade est dans un essai, s'il est sous placebo, il n'y a pas de bénéfice, il a donc une perte de chance par rapport à s'il n'y entrait pas. Lors de l'utilisation de placebo il y a deux cas qui se présentent :

- la pathologie dont il souffre est sans traitement actif connu valide. Dans ce cas, l'utilisation du placebo est éthique.





- la pathologie a un traitement reconnu actif, il faut raisonner au cas par cas :

- s'il s'agit d'un trouble mineur temporaire, l'essai peut être envisagé avec un placebo, cette utilisation entraîne un inconfort mais elle est exempte de danger.
- pathologie majeure, il y a danger du sevrage thérapeutique. Il faut exclure le placebo et organiser un essai avec un médicament comparateur de référence.

Ex. : Dans le domaine des anticancéreux, on ne peut pas faire un sevrage thérapeutique, le placebo est illicite. Il faut donc associer le médicament à tester avec un médicament existant efficace.

L'essai sera donc constitué :

de l'association produits anciens et nouveau versus produits anciens.

Problème - question :

Quelle est l'action du produit nouveau et sa part ?

- Un médicament développé en association est utilisé ainsi car il a été validé sous cette forme.

- sujet sain : rapport bénéfice/risque faussé car en tout état de cause il n'y aura pas de bénéfice mais que des risques.

Or, les essais sur les sujets sains sont obligatoires d'où un compromis ----> certes le sujet sain n'aura pas de bénéfice individuel, mais on peut considérer que le sujet sain contribue aux bénéfices pour la collectivité des patients.

Pour que le ratio reste positif, le dénominateur reste faible. Il est très rare d'utiliser des techniques invasives chez le sujet sain.

- sujet malade mais qui entre dans les essais sans effets thérapeutiques directs.

Ex. : insuffisant rénal utilisé pour tracer la cinétique d'un antibiotique.

Le traitement n'a aucun bénéfice, il n'a que des contraintes et des risques. On fonctionnera sur le même raisonnement que précédemment.

- risques mineurs
- bénéfices pour la collectivité

On calculera le maximum de paramètre par une prise unique.

### 3.1.4- Consentement libre et informé

Définition : le principe de l'individualité du corps humain, il faut le consentement du patient. Celui-ci doit être accordé, tous les jours dans le cadre des soins thérapeutiques.

Dans les essais le problème est majoré.

Consentement **libre** : L'individu s'implique dans un essai librement et il est libre d'en sortir sans dommage.

**éclairé** : pour prendre cette décision, il aura un accès aux informations nécessaires.

On lui aura décrit les objectifs, la méthodologie, les bénéfices, les risques et donc les effets indésirables.

On fixera deux groupes :

- 1e groupe : avec placebo pendant 6 mois - 1 an
- 2e groupe : traitement proprement dit



En France, l'information est très structurée, elle est écrite et en retour le patient remplit un papier donnant son accord écrit.

Le problème est que le patient croit signer une décharge et donc une autorisation de rater l'essai. Or, ce papier oblige l'investigateur à mener à bien cet essai !!

En pratique, il y a 2 cas :

\* Le sujet malade qui est une situation complexe.

consentement éclairé : L'information doit être la plus complète possible, en réalité une information complète n'est pas toujours possible car l'information du diagnostic n'est pas toujours faite (la personne ignore qu'elle a un cancer).

La demande de consentement pour un traitement anticancéreux est très précise, de plus les patients seront sélectionnés.

consentement libre : lorsque le patient est très proche de son médecin, il s'en remet totalement à lui.

Ex. : Etude de thrombolytique dans la phase précoce de l'infarctus du myocarde (6 h après le début).

Pour gagner du temps, on les avait placés dans les SAMU. Or, le patient est complètement dépendant, il ne peut refuser.

\* Le sujet sain est un problème plus simple

Il repose sur la base du volontariat (20-25 ans).

Les choses semblent se faciliter.

Le problème de consentement éclairé n'est pas présent.

Mais il y a un problème par rapport à la liberté. Un sujet sain ne fait jamais cela pour la gloire il a besoin d'argent.

La loi HURIET définit un dédommagement qui est plafonné à 20 000 francs par an ce qui équivaut à 4 essais au moins.

De plus un fichier national permet d'éviter la participation d'un sujet sains à des essais différents en même temps.

On ne peut pas parler de professionnalisation.

### 3.1.5- Le C.C.P.P.R.B

Le protocole est proposé à ce comité qui étudie tous les points précédents pour les valider. Ce sera une validation sur le plan éthique.





RONEO IV du 13/02/95 - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - Pr FERRY

BOYER S.  
PAILLOUD F.

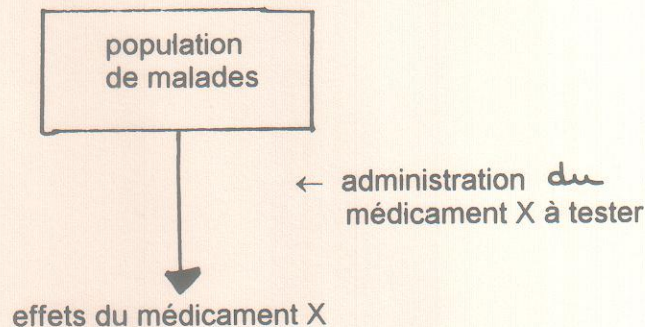
### III - ORGANISATION ET METHODOLOGIE DES ESSAIS

Deux catégories d'essai : - essai non comparatif  
- essai comparatif

#### 1 - Essai non comparatif

##### 1.1 - Définition

On va administrer, à une population de malades, (ou sujets sains en phase I) un médicament X à tester puis on évalue son effet.  
Appelé aussi "essai ouvert".



##### 1.2 - Caractéristiques

- On ne mesure que les effets apparents de X.

Effets = somme de diverses manifestations  
= effet réel de X

Cela intègre l'évolution spontanée de la maladie, l'effet placebo, la variabilité individuelle, les facteurs non spécifiques. (Ex. : un malade guérit mieux chez lui que dans un hôpital).

- Ce type d'essai ne contribue qu'à enregistrer l'effet apparent.  
Conséquence : c'est un **essai insuffisant, non performant** car il est impossible de connaître la part qui revient au médicament. Cette insuffisance est accentuée si à la place d'une **population de malades**, on utilise un **malade** car la variabilité individuelle est encore plus grande.

#### 2 - Essai comparatif

Cet essai est encore appelé essai contrôlé ou essai randomisé.





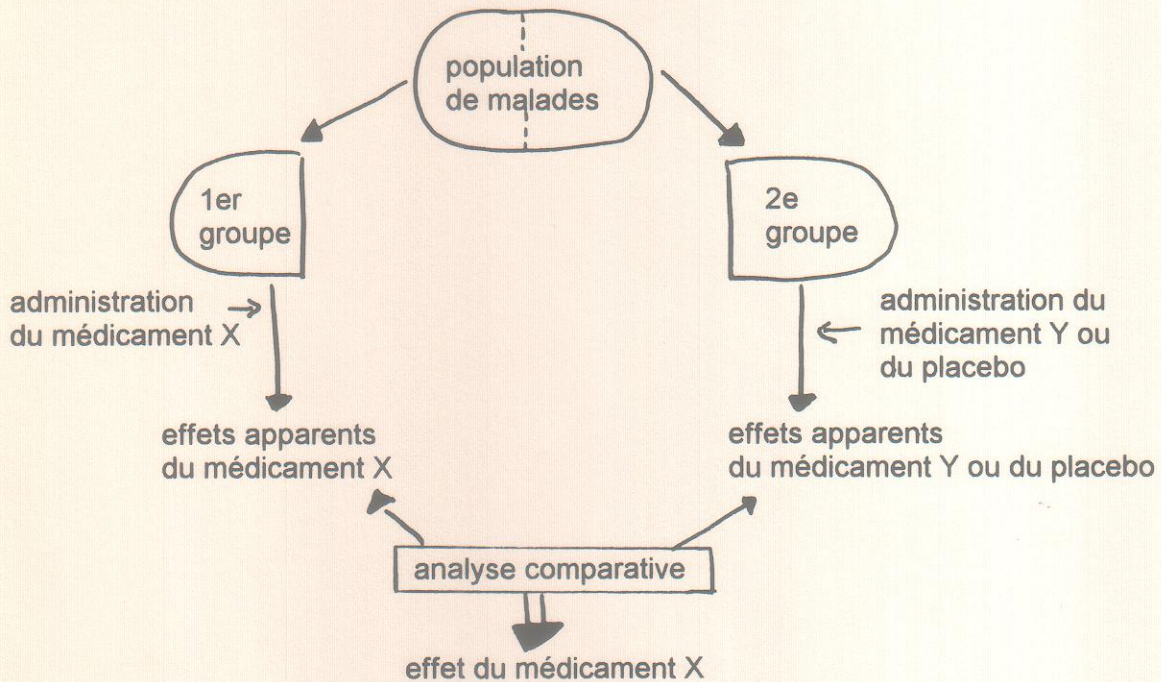
## 2.1.- Définition

- Essai comparatif car on compare X à tester avec un médicament de référence ou un placebo.
- Essai contrôlé car on utilise un groupe contrôle
- Essai randomisé car on effectue un tirage au sort des patients.

Vocabulaire : L'essai comparatif est le terme le plus approprié par rapport au terme essai contrôlé ou randomisé.

### 2.1.1- Principe

- On part d'une population de malade et on la divise en deux (ou plusieurs groupes) :
  - le premier groupe reçoit le médicament X
  - le deuxième groupe reçoit à titre de comparaison un placebo ou un médicament Y dont on connaît l'activité
- On va mesurer les effets apparents du médicaments X, Y ou du placebo.



- On fait l'analyse comparative qui va permettre d'obtenir l'**effet réel du médicament X** car dans le cadre de la comparaison et dans la mesure où les deux groupes sont identiques, tous les effets qui ne sont pas le fait du seul médicament vont s'annuler car ils surviennent de façon identique dans les deux groupes.

#### Effets apparents de X

- Etat initial de la maladie
- Evolution spontanée de la maladie
- Effets de X
- Facteurs non spécifiques :
  - effets placebo
  - autres facteurs
- Variation individuelle

#### Effets apparents de Y

- Etat initial de la maladie
- Evolution spontanée de la maladie
- Effets de Y
- Facteurs non spécifiques :
  - effets placebo
  - autres facteurs
- Variation individuelle





### 2.1.2- Traitement de comparaison

- On peut utiliser un *médicament actif* : ce médicament sera alors utilisé à la bonne posologie et dans la bonne indication.
- On peut utiliser un *placebo* → *il* est toujours plus facile de montrer une différence qu'une identité.

## 2.2 - Caractéristiques

### 2.1.2- Objectifs

- Tout essai doit avoir un objectif. Dans l'essai comparatif, l'objectif doit être unique. Il ne peut être utilisé que pour répondre à une question principale et non pas à plusieurs questions.

Il peut cependant, y avoir quelques questions subsidiaires mais l'essai donnera des réponses "sous réserves" qu'il faudra confirmer par d'autres essais.

- Au départ, la question est une hypothèse. On confronte, l'hypothèse avec les données de l'essai et les résultats.

Si, les résultats sont compatibles avec l'hypothèse, on la retient.

Si les résultats sont non compatibles, on rejette l'hypothèse.

**N.B.** : Si on désire utiliser les résultats pour tester une autre hypothèse, le calcul de probabilité est obligatoirement faux.

### 2.2.2- Population

Deux aspects : aspect qualitatif  
aspect quantitatif

#### **a/ Aspect qualitatif**

- La population incluse dans un essai doit être **homogène**. Il faut donc sélectionner les sujets : sélection des **sujets dits "bons pour l'essai"**.

Cette règle a deux justifications :

\* Plus les sujets sont semblables et plus les groupes recevant le traitement ont des chances d'être comparables.

\* Plus les sujets sont semblables et moins les variations individuelles seront importantes et plus la comparaison des traitements sera sensible.

- Dans le cadre de l'essai, on a intérêt à sélectionner un maximum. Mais, plus on sélectionne, plus la population est homogène et plus on s'éloigne de la population traitée par la suite qui, elle, est hétérogène.

- Pour sélectionner cette population homogène, on utilise deux types de critères :

- critère d'inclusion
- critère d'exclusion

→ critère d'inclusion : tel patient peut entrer dans l'essai.

→ critère d'exclusion : interdit dans l'essai.

↑  
*l'entrée du patient*





### Critères d'inclusion

- Maladies et formes cliniques
- Malades (âge, état physiologique...)
- Traitements associés autorisés

### Critères d'exclusion

- Maladies :
  - formes cliniques
  - états associés
  - états contre indiquésà l'un des traitements comparés
- Malades (âge, état physiologique...)
- Traitements associés non autorisés
- Etc...

Malades "bons pour l'essai"

Il faut que la population soit maintenue **homogène** dans les deux groupes de façon à conserver une comparabilité.

Il faut éviter de créer de façon même inconsciente, indirecte des groupes qui ne seraient plus comparables, en particulier en ce qui concerne la gravité de la maladie initiale et son évolution possible.

Le seul moyen de conserver cette comparabilité est d'assurer un **tirage au sort des patients**.

### Vocabulaire :

Pour éviter le terme "tirage au sort", on peut utiliser "l'allocation aléatoire de traitement" ou "randomisation". (random = hasard).

#### **b/ Aspect quantitatif : nombre de sujets**

C'est un point important car il faut un nombre suffisant de sujets pour mettre en évidence une différence ou une identité entre les traitements pour un niveau de signification donné sur un plan statistique.

Le nombre de sujet est tributaire de trois types de facteurs :

### 1e facteur • la différence à démontrer

Pour une différence importante, facile à évaluer, le nombre de sujets nécessaires est faible.  
Pour une différence faible, difficile à évaluer, le nombre de sujets doit être important et d'autant plus que la différence est faible.

### 2e facteur • la dispersion des résultats

→ Le problème de variations intra et interindividuelles.  
Le nombre de sujets sera d'autant plus grand que la dispersion des résultats est grande

### 3e facteur • risques d'erreurs choisis : risques d'erreurs $\alpha$ et $\beta$









Intérêt

Essai croisé = essai de comparaison interindividuelle.  
= essai où le sujet est son propre témoin

- avantage : contribue à un moindre recrutement.
- inconvénients : le fait d'assurer une période de wash out contribue à augmenter la durée de l'essai.

Il suppose une stabilité de l'état du patient qui va recevoir les deux produits : cette stabilité n'est pas toujours acquise.

Ex. : les maladies chroniques sont rarement stables.  
Pour les maladies aiguës : on peut difficilement isoler des périodes comparables.

Ce type de plan est réservé au sujet sain (phase I) et à des traitements brefs.





G A S P A

RONEO IV du 14/02/95 - 8 h - 10 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY  
Fabienne

BOYER Sandrine  
PAILLOUD

### 2.2.5- Evaluation de l'essai

\* Critères d'évaluation = Critères de jugement

• Types de critères : 2 types

- **cliniques** = événements ou symptômes que le médecin, dans le cadre de la prescription du médicament testé, vise à prévenir ou à faire disparaître.

→ critère pertinent au regard de l'amélioration clinique espérée.

- **intermédiaires** = de substitution : Tout effet pharmacologique ou biologique observable, qui intéresse un paramètre clinique, paraclinique ou biologique dont on suppose ou dont on sait qu'il est corrélé à l'évolution morbide de la maladie cible du médicament.

Ex1 : Dans l'athérosclérose, les critères cliniques sont représentés par la morbidité et la mortalité liée à l'athérosclérose

→ quand on donne le médicament, on le donne pour que le patient survive le plus longtemps possible.

Les critères intermédiaires sont : le cholestérol plasmatique  
le rapport  $\frac{HDL}{LDL}$

→ quand on prend un traitement hypolipémiant on le prend à priori pour l'athérosclérose mais le critère est biologique, supposé seulement corrélé à la maladie.

Ex2 : Angine de poitrine

Critère clinique = disparition des crises d'angine de poitrine, ce qui doit permettre au patient une vie "normale"

Critère intermédiaire = amélioration de l'épreuve d'effort chez le patient, ce qui permet d'évaluer l'effet pharmacologique d'un produit.

→ c'est une condition nécessaire mais elle ne fait qu'améliorer une performance pharmacologique, ne corrige pas obligatoirement les manifestations de la maladie.

• Caractéristiques des critères : tout oppose les 2 types de critères.

Cf tableau page suivante.

Conséquence : on cherche toujours à utiliser un critère intermédiaire.

Problème : Dans le cadre de l'utilisation du médicament il ne faut pas corriger un critère intermédiaire mais un critère clinique.

C'est pourquoi aujourd'hui nul n'est bien certain de l'intérêt d'un normolipémiant, par exemple.





CRITERES		CRITERES INTERMEDIAIRES	CRITERES CLINIQUES
Caractéristiques	Définitions	souvent mesure instrumentale (Ex. : épreuve d'effort cholestérol)	- Souvent l'appréciation peut être subjective de la part du patient (douleur) et du médecin
	Recueil Reproductibilité	Facile Bonne	- Parfois objective Difficile (Recueil) Médiocre (Reproductibilité)
Utilisation des essais	Durée des essais	Brève ou majeure	Longue
	Nombre de sujets	Faible ou modéré	Important
	Délai d'obtention des résultats	Court ou moyen	Important
	Coût des essais	Faible ou moyen	Onéreux

- Utilisation des critères : il ne faudrait pas utiliser des critères intermédiaires surtout en phase III.

**Raisons :** ① la corrélation entre critère clinique d'efficacité et critère clinique est imparfaitement définie. Ce problème est souvent masqué par un raisonnement faux.

- Ex. :
- un hypolipémiant diminue le taux de cholestérol c'est une affirmation vraie par définition
  - dans l'athérosclérose il y a augmentation du cholestérol. C'est aussi une affirmation vraie
  - Donc un hypolipémiant améliore l'athérosclérose.
- Faux : peut-être vrai, il faut le démontrer.

② Quand la corrélation est fondée sur des études sérieuses, elle est taxée d'ordre statistique : on n'est jamais sûr que le malade n'échappe pas à cette corrélation.

③ Les essais utilisant des critères intermédiaires sont finalement moins longs, comportent moins de sujets mais ne vont pas permettre la mise en évidence de certains types d'effets indésirables.

→ ceci baisse beaucoup l'estimation du rapport bénéfique/risque.

En fait, ces critères sont nécessaires et utilisés :

- pour des études courtes comme les études pilotes qui sont surtout des études de phase II.
  - lors des études de phase III ils peuvent servir à contrôler l'adhérence au traitement, l'adaptation individuelle aux posologies.
  - en raison du coût des grandes études, l'usage des critères intermédiaires est pratiquement obligatoire.
- Ex. : hypolipémiant, antihypertenseurs.

- Critères particuliers

Ex. : la concentration sanguine du médicament peut être un critère d'évaluation du médicament.





\* Modalités d'évaluation

Pilotées par "l'Aveugle" ou l'insu

La notion "d'Aveugle" est liée à la nécessité du maintien de la comparabilité des groupes lors de l'évaluation et ceci parce que l'évaluation peut introduire une part de subjectivité.

Ex. : Dans le cas d'un dosage les critères de jugement peuvent être objectifs. La lecture d'un cliché radiologique n'est qu'apparemment objective. Par contre la douleur est tout à fait subjective.

- interprétation variable par le patient et le médecin
- il faut éviter les erreurs d'appréciation
- la nature exacte du traitement attribué doit rester inconnue de l'observateur (patient ou médecin prescripteur du médicament)
- il faut **fonctionner à "l'Aveugle"**.

Comment ?

- **Essai ouvert** : le patient et le médecin savent quelle est la nature du traitement administré

**ATTENTION !** différence entre essai non comparatif dit aussi essai ouvert et essai contrôlé avec comparaison et randomisation (tirage au sort).

- **Simple aveugle** : seul le médecin connaît la nature du traitement.

- **Double aveugle** : c'est le meilleur car le patient et le médecin ne savent rien. Seule la firme sait

→ on ôte toute part de subjectivité sauf si le médecin arrive à reconnaître le traitement (= faux double aveugle)

- Pour information il existe un **triple aveugle** où même la firme ne sait pas.

Problème : elle ne peut fabriquer le médicament, ni exploiter les données. Elle doit obligatoirement fonctionner avec un tiers qui, lui, est au courant et qui n'est pas susceptible de "tripatouiller" les résultats.

## IV - ESSAIS CLINIQUES PRE-AMM (PHASES I, II, III)

Cf tableau page suivante. (Tableau 1)

**Remarque** : Aujourd'hui on utilise les termes phases I, II, III.

Mais avant il y avait : la phase I → administration unique

IIa → répétée avec des malades sans finalité thérapeutique directe

IIb → préparatoire à la phase III

**Commentaire** : En phase II, III on peut voir apparaître un effet indésirable. Il faut alors revenir en phase I pour vérifier la tolérance par rapport à cet effet.

Ex. : interaction médicamenteuse.



Tableau 1

PHASE	OBJECTIFS	SUJETS	INVESTIGATEUR	TRAITEMENT	ORGANISATION	EVALUATION (critères)
PHASE I	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tolérance (n°1)</li> <li>- Actions</li> <li>- Pharmacologie</li> <li>- Pharmacocinétique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sain</li> <li>- Parfois malade (peu)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pharmacologue</li> <li>Clinicien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>dose</u></li> <li>- fonction de la classe du médicament, des études <i>pre-cliniques</i></li> <li>- progressive (multiple dose)</li> <li>- <u>Administration</u> unique ou répétée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- comparatif ou non</li> <li>- croisé (patient = son propre témoin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Clinique (tolérance biologique)</li> <li>- Pharmacologique</li> <li>- Concentration sanguine du médicament</li> </ul>
PHASE II	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Effets (efficacité thérapeutique)</li> <li>- Tolérance</li> <li>- Dose optimale (effet maximum avec le minimum d'effets indésirables)</li> </ul> <p>⇒ dose ranging</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>malades</li> <li>100</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pharmacoclinicien ou Clinicien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>dose</u> d'après phase I multiple progressive</li> <li>- <u>Administration</u> unique ou répétée (fonction de la classe du médicament)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comparatif</li> <li>- Croisé (car courte durée) mais le plus souvent parallèle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pharmacologique (intermédiaire)</li> <li>- cliniques</li> </ul>
PHASE III	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Effets (efficacité thérapeutique)</li> <li>- Tolérance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>malades</li> <li>500</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clinicien</li> <li>Thérapeute</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>dose</u> unique celle de la phase II</li> <li>- <u>Administration</u> unique ou répétée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comparatif</li> <li>- Parallèle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- cliniques</li> <li>- parfois intermédiaires (par obligation)</li> </ul>





G A S P A

## V - RESULTATS DES ESSAIS CLINIQUES PRE-AMM

### 1 - Données acquises

#### 1.1.- Descriptif

- **Propriétés pharmacocinétiques** : à la fin de la phase I, II, III on possède toutes les propriétés pharmacocinétiques du produit.

→ on a la valeur de la plupart des paramètres en administration unique (absorption - élimination -  $1/2$  vie - clearance) et chez le volontaire sain en phase I

- **Effets du médicament**

→ Effets favorables (bénéfiques)

→ Effets indésirables (risques)

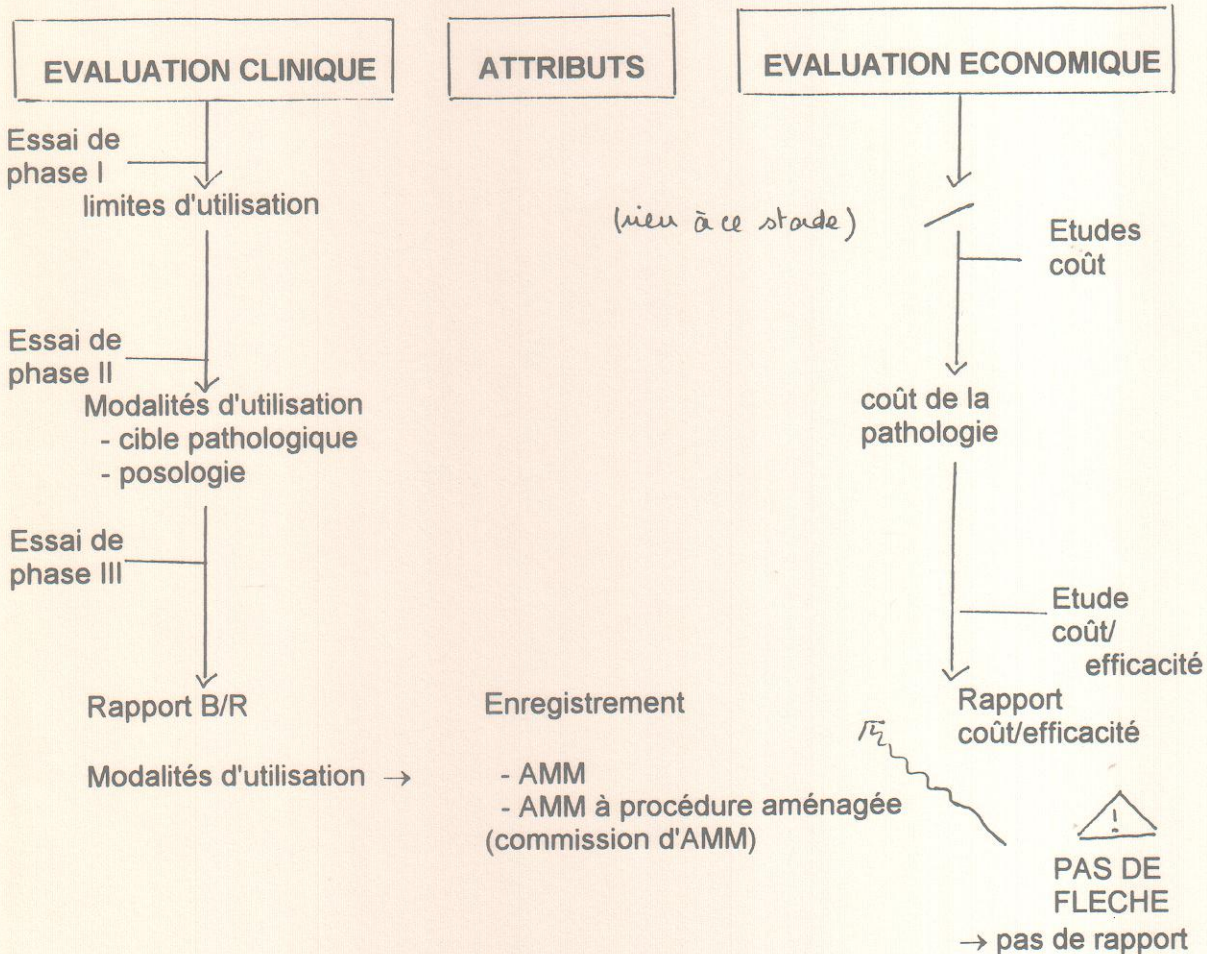
→ Rapport bénéfice/risque

- **Modalités d'utilisation du médicament** : à la fin de la phase III on a une idée sur la posologie, le rythme, la durée et le moment d'administration. On a des indications sur les principales précautions d'emploi et contre indication.

#### 1.2 - Enregistrement des données (plan administratif)

a/ AMM

• AMM "normale"



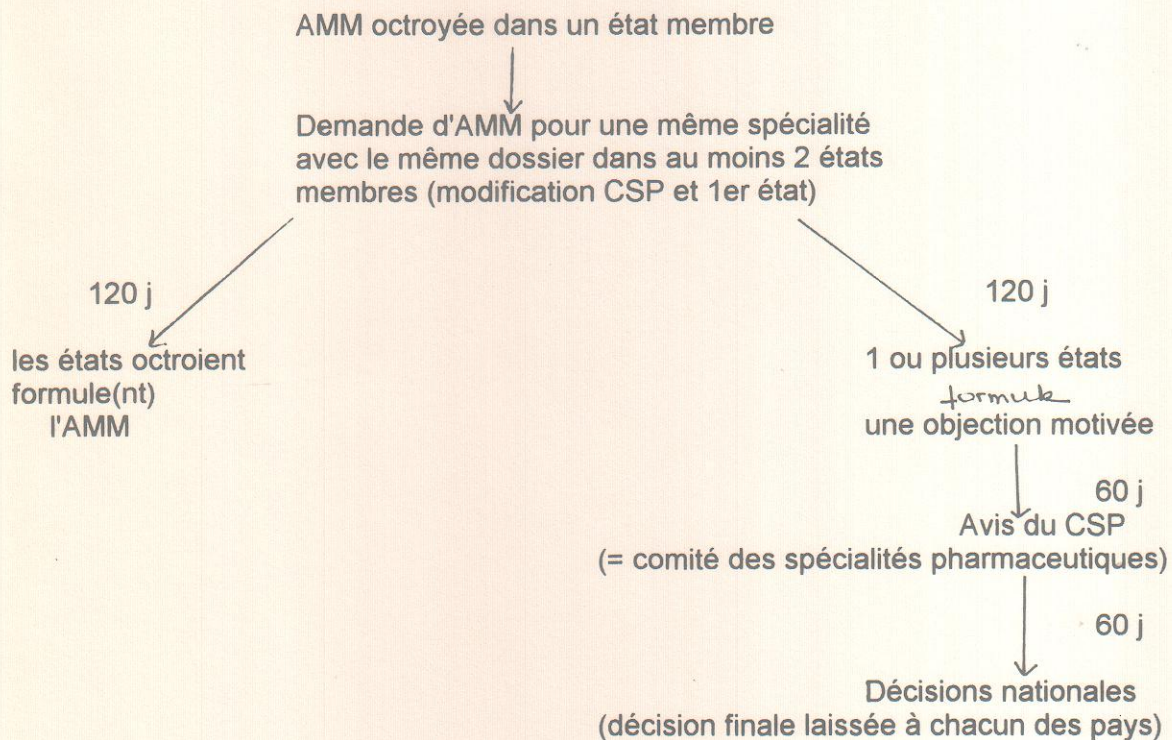
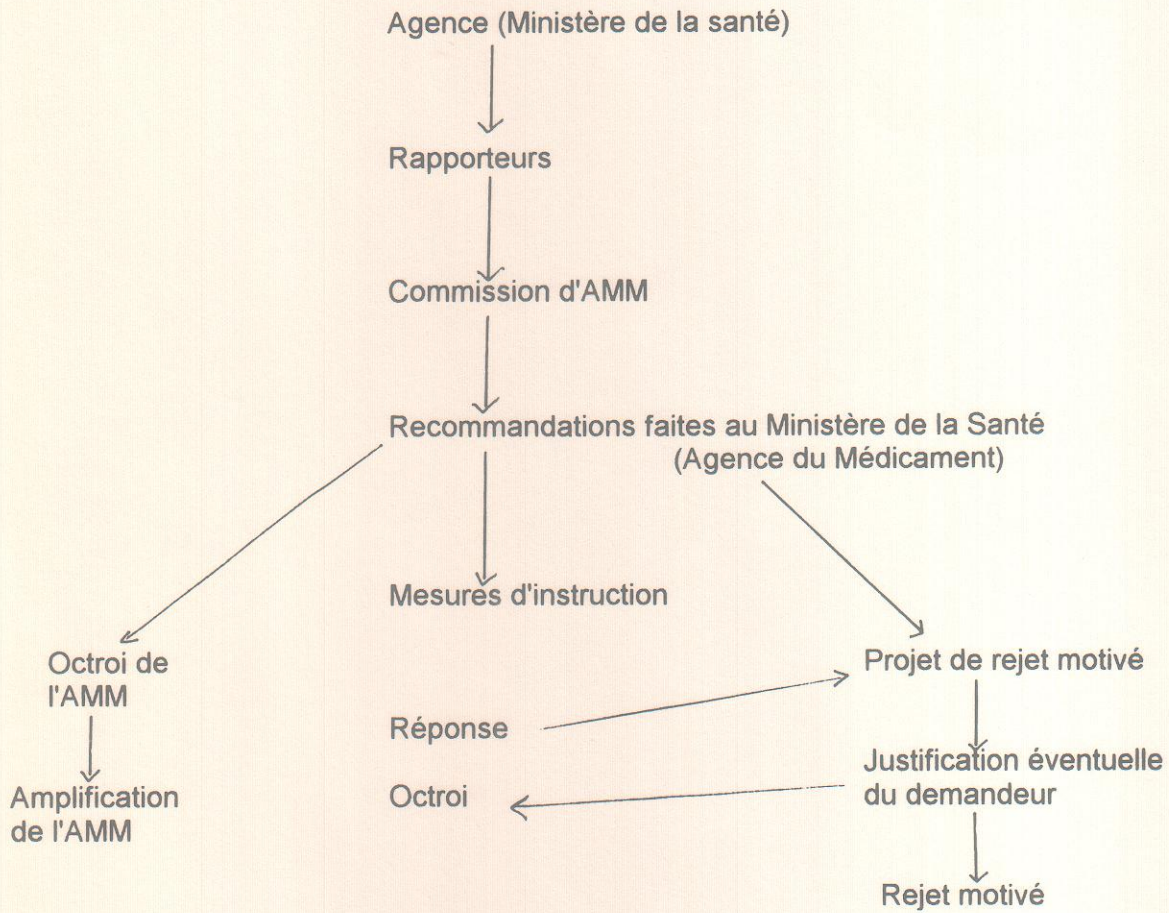
Evaluation pré-AMM du médicament





G A S P A

La commission d'AMM statue uniquement sur le plan scientifique mais ne tient pas compte de l'évaluation économique.







G A S P A

• Cas particuliers

- AMM à procédure aménagée où le dossier clinique est réduit voire inexistant.

Ex. : spécialités d'automédication  
de génériques  
anciennes consacrées par l'usage d'homéopathie, de phytothérapie

- ATU = autorisation temporaire d'utilisation (pour médicaments orphelins.)

**b/ Agrément aux collectivités**

= autorisation d'utilisation du médicament en milieu hospitalier, c'est un label conféré par l'agence du médicament

Au sein de l'agence il n'y a aucun comité affairé à cette tâche. Cela succède à l'AMM et c'est indépendant du prix et du remboursement Sécurité Sociale.

**c/ ASMR - Prix - Remboursement Sécurité Sociale**

ASMR = amélioration du service médical rendu. selon la valeur de l'ASMR on peut déterminer le prix et le remboursement sécurité sociale éventuel.

Le SMR, c'est en partie l'évaluation clinique.





RONEO IV du 15/02/95 - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

BOYER Sandrine  
PAILLOUD Fabienne

• **Détermination du SMR** = somme des avantages que procure un traitement en terme d'efficacité, de tolérance mais aussi d'utilité, d'intérêt thérapeutique pour le patient.

→ les éléments à prendre en compte sont l'efficacité, la tolérance, l'intérêt, l'acceptabilité, la commodité d'emploi, la pertinence du dosage et de la forme galénique.  
on doit aussi prendre en compte les propriétés pharmacocinétiques, le moindre risque d'interaction médicamenteuse.

• **Détermination de l'ASMR** : Pour le médicament testé c'est de voir s'il apporte un plus par son SMR, par rapport aux autres médicaments, aux autres stratégies médicamenteuses dans le cadre d'une comparaison de SMR.

→ d'où le nom de "commission de transparence" déterminant le prix, le remboursement Sécurité Sociale.

#### - Critères pris en compte

\* Données concernant le médicament = originalité de la molécule (plan chimique...), série chimique déjà représentée ou non, caractéristiques pharmacocinétiques essentielles, l'indication thérapeutique figurant dans l'AMM, la posologie.

\* Données issues de l'évaluation : on prend d'abord en compte le produit de comparaison et si le médicament testé est plus efficace alors il y a une plus-value vis à vis du SMR.

On prend en compte les avantages de commodité d'emploi.

On regarde s'il n'y a pas d'autres comparaisons et on évalue la pertinence du produit de référence utilisé. On évalue le niveau d'ASMR par rapport à l'ensemble des produits de référence dans les différentes indications.

→ on apprécie l'intérêt thérapeutique.

\* Autres données plus variées : adéquation du conditionnement proposé, risque d'utilisation en dehors de l'indication de l'AMM, estimation de la consommation médicamenteuse en fonction des données épidémiologiques de la maladie et des indications thérapeutiques.

Ex. : Si le marché du médicament est important → petit prix

Si le marché du médicament est petit → prix important

#### - Niveaux de l'ASMR

Déterminés par la commission de transparence. Il y en a 6 :

\* Avancée thérapeutique majeure

\* Amélioration importante : estimée en terme d'efficacité thérapeutique et dans le cadre de la réduction des effets indésirables (→ bon rapport B/R).

\* Amélioration modeste : rapport : B/R moins élevé

\* Amélioration mineure : le rapport B/R n'est pas exceptionnel mais il y a d'autres avantages (acceptabilité - commodité d'emploi intéressante - complément de gamme justifié - moindre risque d'interaction médicamenteuse par rapport aux autres produits de la même classe)

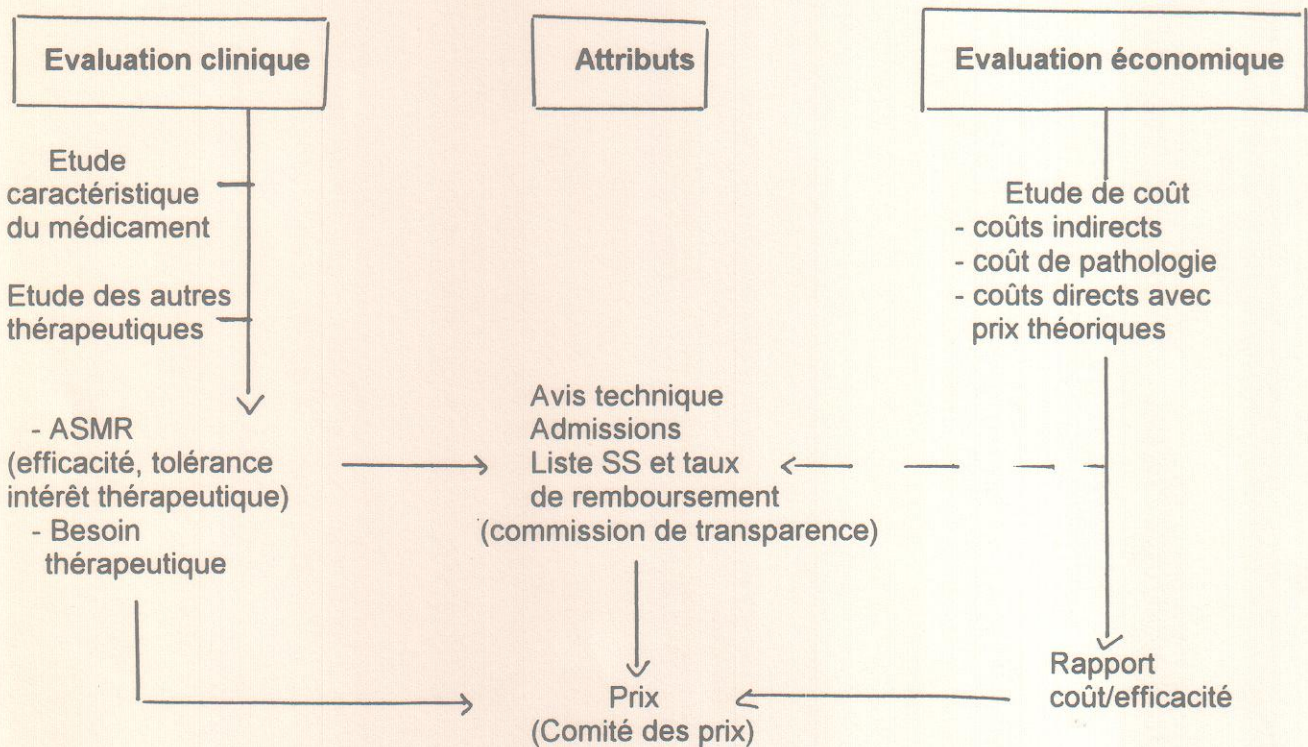




\* Absence d'amélioration : cependant la commission l'inscrit sur la liste des médicaments remboursés car elle risque de contribuer à un gain important. Si la commission juge que l'AMR est nulle elle le fait rembourser pour que la firme fasse un prix de base très faible par rapport aux leaders déjà existants puisque le produit nouveau n'apporte rien;  
(Ex. : Me too).

\* Absence d'ASMR et avis défavorable au remboursement car :  
- ration défavorable par rapport aux produits concurrents  
- possibilité du produit de générer des dépenses injustifiées

### • Attribution du prix et du remboursement Sécurité Sociale



⇒ c'est le comité interministériel des prix qui, lui seul, fixe définitivement les prix.  
Aujourd'hui on ne sait pas s'il faudrait que la commission de transparence étudie les coûts (→ flèche en pointillé). Pour l'instant il n'y a aucune exigence administrative.

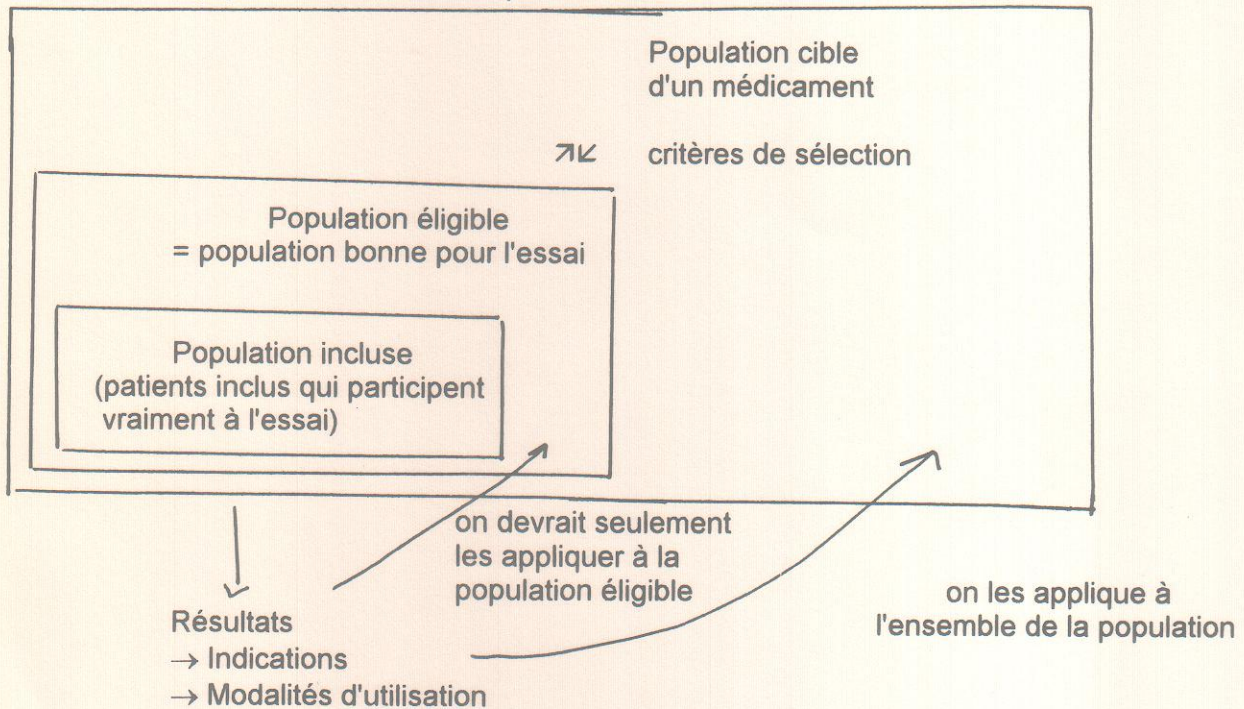
## 2 - Insuffisances et limites des données





### 2.1.1- Sujets

\* **qualité** : trop grande sélection des patients



**Problème** : Après l'AMM le médicament doit traiter des malades de tous âges, de toutes pathologies associées c'est à dire un ensemble de patients qui n'auront pas été validés par l'essai.

→ pour éviter cela on essaie de faire plusieurs essais (méthode de post-stratification) mais on n'arrive jamais à recouvrir l'ensemble de la population.

\* **Nombre** : Il est possible qu'un médicament ait une AMM avec des tests seulement sur 500 patients.

→ quelle que soit la valeur de l'essai, quelle que soit sa qualité, il y a une certaine extrapolation.

### 2.1.2- Traitement

\* Standardisation du schéma thérapeutique. Or, dans l'utilisation réelle du médicament il faut des adaptations à chaque patient. Il y a des variations de posologies on peut corriger en introduisant des modifications de posologies pendant l'essai.

\* Modalités d'administration et d'utilisation du produit.

Pendant l'essai on essaie d'évaluer l'efficacité et les effets indésirables. Mais on a peu de renseignements sur la durée de traitement, les modalités de traitement, le moment optimal d'administration; les conditions de surveillance ne sont pas toujours bien précises.

### 2.1.3- Effet du médicament

\* L'essai n'a qu'un seul objectif, ne répond qu'à une seule question. Or les effets du médicament sont multiples.

→ si le programme d'essai n'est pas complet, l'ensemble des effets du médicament est mal connu.





\* La méthodologie de l'essai impose de raisonner sur des groupes et de mesurer des effets apparents moyens.

→ le profil du patient non ou mal répondeur risque d'être mal déterminé. Or, dans l'utilisation réelle on s'intéresse uniquement à des individus et non à des effets moyens.

Pour éviter cela on étudie des sous groupes de répondeurs mais les essais sont compliqués, nécessitant un grand nombre de patients.

\* Utilisation parfois de critères d'évaluation intermédiaire et non pas cliniques, ce qui donne des résultats que sur un critère pharmacologique.

Par exemple dans le cadre de la thérapeutique on peut voir un patient obsédé par son chiffre de cholestérol alors que chez lui ce facteur peut ne pas contribuer à la morbidité.

### 2.1.4- Conséquences

\* La pharmacologie clinique et l'évaluation clinique donne des renseignements qui restent limités alors que la thérapeutique envisage non pas un groupe mais un individu, non pas un médicament mais un traitement.

Ceci explique :  
- le choix thérapeutique et ses difficultés  
- l'échec thérapeutique

\* La connaissance réelle du médicament peut être tardive et peut nécessiter des études complémentaires notamment en phase IV.





RONEO IV du 23/02/95  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

BOYER S.  
PAILLOUD F.

## 2.2.- Sur le plan des effets indésirables

- L'évaluation clinique pré-AMM devrait être un moment de pré découverte d'effets secondaires car les patients bénéficient d'une surveillance étroite.  
En fait, l'évaluation pré-clinique s'avère insuffisante et peu performante.

Ex. : Certains médicaments sont bien tolérés pendant les essais cliniques pré-AMM d'où leurs mises sur le marché. Mais, lors de leur utilisation, des effets indésirables apparaissent.

- Contrairement aux études pré-cliniques, l'évaluation clinique pré-AMM a une méthodologie plus adaptée à l'évaluation des effets cliniques qu'à la découverte des effets indésirables.

### 2.2.1- Sujet

#### a/ Qualité

Un certain nombre de patients, certaines catégories de malades ne sont jamais ou peu représentés dans les essais. Or, il s'agit de population à risque et par la suite, l'apparition d'effets indésirables sera minorée.

Ex. : On teste peu le médicament chez les enfants, les vieillards, la femme enceinte et chez la femme allaitante.

#### b/ Le nombre

Les effets indésirables sont caractérisés par leur **survenue imprévisible** et ne surviennent **que chez certains patients**.

Or, le nombre de patients est calculé pour mettre en évidence un effet se produisant à tous les coups ; l'effet secondaire ne survient qu'à petite fréquence d'où deux situations :

- l'effet indésirable survient à une fréquence de 1 % ou plus. Dans ce cas, l'effet indésirable est habituellement détecté lors de l'évaluation pré-AMM et dans les essais cliniques car il peut être détecté sur un nombre limité de patient et au cours d'essais de durée brève.
- l'effet indésirable survient avec une fréquence moins grande (1 pour 500, 1 pour 10 000, 1 pour 50 000)

Dans ce cas, ces effets indésirables ne sont pas détectés habituellement (sauf si l'on tombe sur le 1 du 50 000 !!!).

Ex. : FELDENE : au cours de son développement en phase II, il a déclenché un syndrome de Lyell chez un des patients. Or, la fréquence est de un pour un million → on est tombé dessus.

On leur donne le nom d'effets indésirables imprévisibles car non détectés en pré-AMM car le nombre de patients est insuffisant.

Le calcul statistique montre que pour avoir 95 chances sur 100 d'observer au moins un effet indésirable avec un médicament, il faut un échantillon de patient triple du dénominateur de son incidence.









- Les possibilités d'interactions médicamenteuses ne sont pas non plus envisagées. Or, en pratique ambulatoire, le médicament a beaucoup de chance d'être utilisé avec d'autres médicaments : par la suite l'interaction médicamenteuse est recensée comme un effet indésirable.

#### **2.2.4- Conséquence**

→ L'évaluation clinique pré-AMM n'apporte que des renseignements limités sur les effets indésirables d'où la nécessité d'études supplémentaires.

→ Il faut s'attendre à la survenue d'effets indésirables imprévus pendant la commercialisation.

#### **2.3 - Sur le plan du rapport bénéfices/risques**

On va essayer de mettre en équation un effet bénéfique et un effet indésirable (correspond au risque).

Cependant, difficile à faire, on le fait que de façon intuitive.

Le rapport bénéfice/risque, à la fin de l'évaluation pré-AMM, est mal connu dû à une insuffisance concernant les effets bénéfiques et insuffisances concernant les effets indésirables.

2 cq :- détermination du ration assez difficile

- l'évaluation du ration doit être considérée comme temporaire et doit évoluer lors de la commercialisation

FIN DU CHAPITRE





# EVALUATION POST-AMM DU MEDICAMENT

## INTRODUCTION

A partir du moment où il y a des insuffisances et des limites lors de la commercialisation, il est clair qu'il va falloir continuer à se préoccuper des effets bénéfiques et des risques du médicament après commercialisation. Ceci se fait par deux types :

- les études pharmaco-épidémiologiques
- la pharmacovigilance

la pharmacovigilance est née il y a 15 ans, avant l'évaluation post-AMM était négligée.  
la pharmaco-épidémiologie est née il y a 5 ans : c'est une discipline récente qui évolue encore aujourd'hui sur deux plans : - plan méthodologique  
- plan psychologique (état d'esprit)

## I - EVALUATION DE L'EFFET BENEFIQUE = PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE

### 1 - Situation - Définition

#### 1.1.- Place

Pendant la commercialisation en post-AMM.

#### 1.2 - Objet

C'est la meilleure connaissance des effets bénéfiques du médicament ainsi que son mode d'utilisation.

#### 1.3 - Appellation

On parle :

##### - d'essais de phase IV

Au cours de l'évaluation post-AMM, on réalise des essais d'efficacité = essais de phase IV. Ces essais sont assez semblables à ceux rencontrés en pré-AMM. Cependant, le terme d'essai n'est pas justifié car dans le cadre de l'évaluation, on va avoir des essais non "orthodoxes" (dixit M. FERRY) ; ce sont des essais d'utilité : études de pharmaco-épidémiologie (différents essais) qu'on ne doit pas appeler essais car sortent du champ d'application de la loi HURIET.

##### - Pharmaco-épidémiologie

Terme justifié car dans le cadre de cette évaluation, il y a des études épidémiologiques du médicament, des études pharmaco-épidémiologiques (mise en place de techniques épidémiologiques).

Cependant, le terme est un peu ambigu car l'effet indésirable bénéficie aussi d'études épidémiologiques et on a donc tendance à faire rentrer l'effet indésirable sous la rubrique pharmaco-épidémiologique et non pharmacovigilance.





RONEO IV du 27/02/95 - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

PLANCHAMP Stéphanie  
RICHARD Céline

## EVALUATION POST-AMM DU MEDICAMENT (suite)

### 2 - Objectifs

Ce sont des objectifs de compensation des insuffisances de l'évaluation pré-AMM.

#### 2.1 - Précision sur l'effet (efficacité)

\* On confirme l'effet dans l'indication thérapeutique visée, dans toutes les conditions d'utilisation c'est à dire en essayant d'objectiver l'effet au niveau de la population cible du médicament, et dans la finalité véritable du médicament c'est à dire la diminution de la morbi - mortalité.

\* Apport des données manquantes

2 exemples : → investigation sur des groupes de malades particuliers (gériatrie, enfants en bas âge).

On étudie l'influence de certains phénotypes :

investigation de l'effet du médicament quand la pathologie cible est associée à un traitement chronique.

confirmation de l'efficacité en milieu spécialisé (Ex. : étude d'un anxiolytique en cardiologie).

→ étude de posologies (détermination de la dose minimale efficace)

étude de la durée du traitement (détermination de la durée optimale)

étude d'éventuelles interactions médicamenteuses

étude de la relation dose/concentration/effet (cette relation est normalement déterminée en phase II)

\* Détermination du mécanisme d'action

L'effet peut être précisé, mieux compris (la démonstration du mécanisme d'action n'est pas nécessaire à l'enregistrement du médicament mais il sert plus tard à affirmer les indications thérapeutiques et à mieux utiliser le médicament).





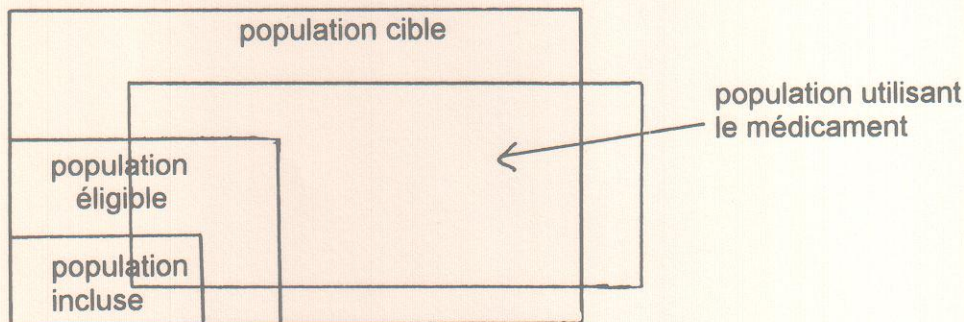
## 2.2.- Précision sur le SMR (utilité)

SMR = Service médical rendu

- On essaie de positionner le médicament nouveau par rapport au médicament habituellement utilisé dans l'indication.  
Une firme peut s'engager dans une évaluation post-AMM pour comparer les deux médicaments.
- On étudie la façon dont le médicament s'inscrit dans les stratégies thérapeutiques.
- On étudie ce qu'apporte le médicament en plus de l'efficacité, c'est à dire ce qu'il apporte au niveau de l'utilité et en particulier au niveau de la qualité de vie.

## 2.3 - Détermination de l'utilisation

\* Etude précise de la population effectivement traitée par le médicament. on veut savoir si le médicament s'applique à toute la population cible.



\* Etude des modalités d'utilisation : - posologies  
- volumes de prescription

On confronte les données obtenues et le référentiel.

## 3 - Organisation et méthodologie

### 3.1 - Essais cliniques

#### 3.1.1- Essais cliniques explicatifs (efficacité)

##### • *Essais classiques*

Organisés comme ceux de la phase III, ce sont des essais de rattrapage pour mieux affiner la connaissance du médicament.

##### • *Grands essais*

Ce sont des essais de morbi - mortalité, ils ressemblent aux essais de phases III mais ont 3 particularités :

- s'adressent à de grandes populations
- l'effet objectivé est un effet clinique de morbidité et très souvent de mortalité
- la durée d'observation est suffisamment longue pour objectiver cet effet .





Exemples de grands essais :

- essais concernant les traitements à vie (traitement hypolipémiant, antihypertenseur, de la ménopause)
- traitements courts (thrombolytiques)  
ici, seuls les 2 premiers critères (grande population et critère clinique) sont vérifiés.

• **Méta-analyse**

C'est une compilation des résultats des essais pour que l'information apportée soit plus représentative de l'efficacité du produit et de la population qui en bénéficie.

**3.1.2- Essais cliniques pragmatiques (utilité)**

Se différencient des effets d'efficacité sur plusieurs points : → voir tableau suivant :

	<b>Efficacité</b>	<b>Utilité (SMR)</b>
<b>MALADIE</b>	Forme clinique de l'adulte sain = forme présélectionnée	forme clinique "tout venant"
<b>MALADES ET MEDECINS</b>	sélectionnés pour favoriser la démonstration	représentatifs des utilisateurs
<b>TRAITEMENTS</b> - environnement  - témoin  - répartition	toutes conditions égales ou égalisées  placebo ou traitements de référence  tirage au sort	conditions réelles optimales (les décrire)  traitements habituels (même dénués d'efficacité directe) (les décrire)  tirage au sort
<b>PLAN EXPERIMENTAL</b>	double aveugle	sans aveugle
<b>CONDITIONS DE LA SURVEILLANCE</b>	les plus aptes à : - obtenir une bonne observance - surveiller la tolérance - motiver le malade	conditions courantes optimales
<b>JUGEMENT DU RESULTAT</b>	un seul critère ou critères peu nombreux	plusieurs critères qui rassemblent les avantages et les inconvénients du médicament concernant la santé, le bien-être et la satisfaction du malade

**3.2 - Etudes épidémiologiques - Suivi de cohortes**

**3.2.1- Principe - Définition**

- Définition : ce sont des enquêtes d'utilisation c'est à dire des études observationnelles de la population qui prend le médicament.

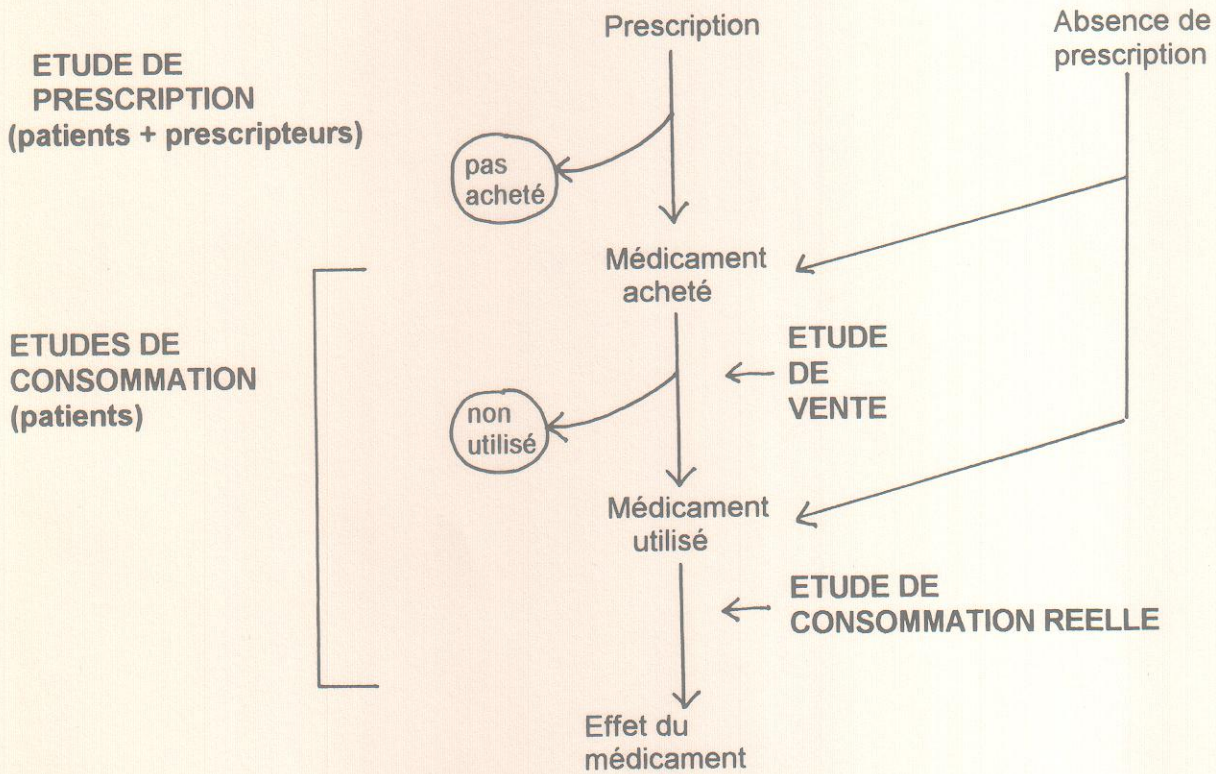
Elles sont encore appelées enquêtes ~~hémiotiques~~ <sup>hémiotiques</sup> et on parle parfois d'étude de phase V. <sup>heuristicques</sup>



- Principe : on observe la population qui utilise le médicament (large population en général) dans une technique non comparative. La technique est prospective et éventuellement rétrospective.

### 3.2.2- Techniques

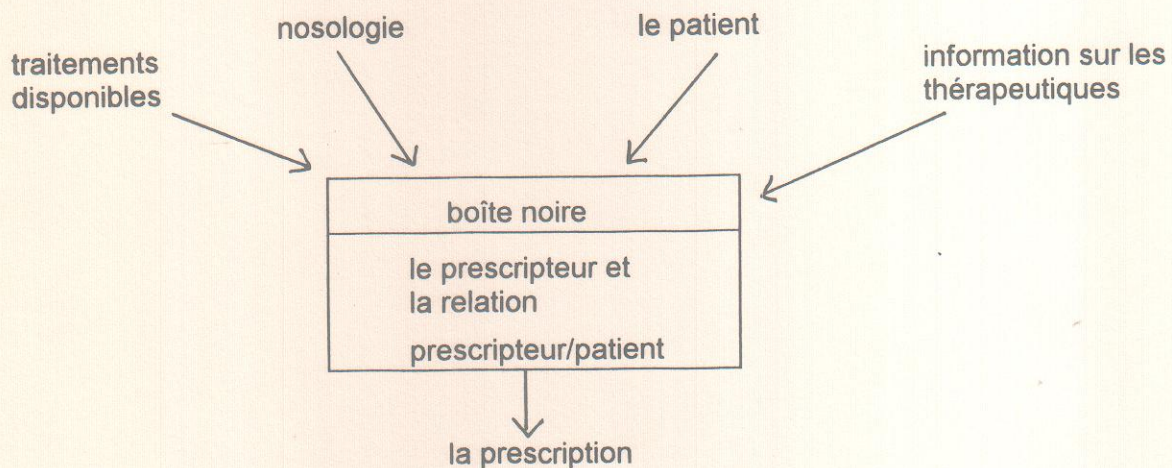
Plusieurs types d'études au cours de l'utilisation du médicament.



→ études de prescription

Objectifs : description de la situation c'est à dire profil du patient et du prescripteur. Le plus souvent, on utilise ces données descriptives pour les confronter par rapport au référentiel : on cherche à savoir si les modalités de prescription sont conformes à ce qui était attendu.

Ces études de prescription essaient de "décrypter la boîte noire".







→ études de consommation ou d'utilisation du médicament :

- à partir du médicament acheté = étude de vente (marketing)  
inconvenient : on ne connaît pas la prescription et on postule que le médicament est consommé.
- Pour pallier à cet inconvénient, on fait des études de consommation réelle qui ne concernent que le patient.

Ce sont des études descriptives réalisées par rapport au référentiel, on en déduit des actions à mener pour maintenir ou améliorer l'utilisation du médicament

Des programmes ont été élaborés :

- Les DUR (drug utilisation research)
- Les DUE (drug use evaluation)

Ils sont souvent réalisés dans les hôpitaux

Ils sont appelés les RUM en France (revue d'utilisation du médicament)

## **4 - Résultats**

### **4.1 - Acquis**

#### **4.1.1- Descriptifs des acquis**

- Intérêt du produit (efficacité, utilité)
- Modalités réelles d'utilisation du médicament ; comportement des différents acteurs (médecin, patient, pharmacien)
- Contribution à la pharmaco-économie





RONEO IV du 28/02/95 - 8 h - 10 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

PLANCHAMP S.  
RICHARD C.

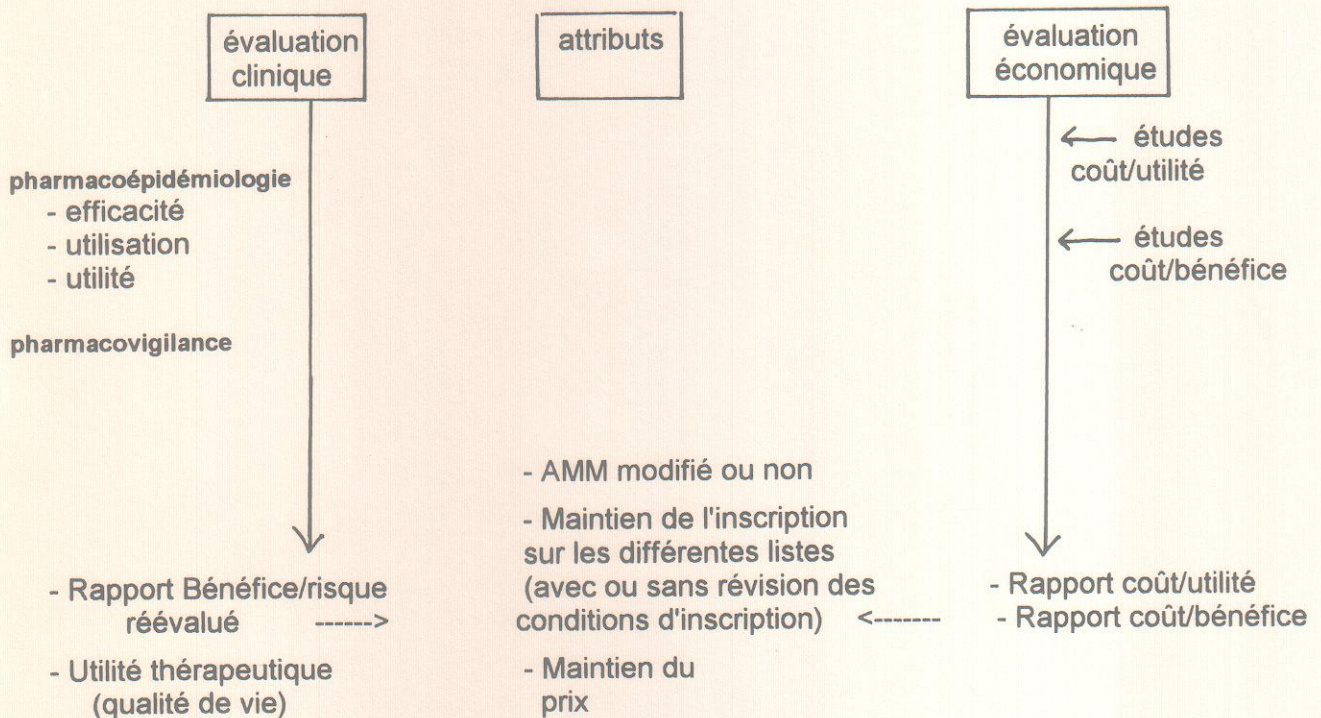
**N.B.** : Cours précédent → rajouter au niveau du paragraphe 3-1 : les essais classiques sont des essais de phase IV.

#### 4.1.2- Enregistrement des acquis

Ils sont de 2 sortes : - administratifs  
- recommandations et/ou obligations

- Administratifs : AMM (enregistrement)  
ASMR (transparence)

Ces 2 données sont remises en cause par la pharmaco-épidémiologie



La pharmaco-épidémiologie amène des résultats sur l'efficacité, l'utilisation et l'utilité.

Ces nouvelles estimations permettent :

- une modification ou non en ce qui concerne l'AMM
- l'inscription sur différentes listes (collectivités, médicaments remboursés)
- le maintien ou non du prix : celui-ci varie en fonction du volume des ventes

Les ratios obtenus en évaluation économique sont exploités par l'agence du médicament et la commission de transparence qui complètent les données de l'évaluation clinique. Ceci permet la prise de la meilleure décision.





### • Recommandations et/ou obligations

A travers les études épidémiologiques, on obtient des constats de déviation et de mauvaise utilisation du médicament.

Ces constats ont pour conséquence l'encadrement de la prescription par la mise en oeuvre des RMO (références médicales opposables). Par exemple, on ne doit pas utiliser 2 antiulcéreux du même type chez le même patient.

### • Actions menées

Exemple : A l'hôpital, des études de consommation sont réalisées, à partir desquelles on prend des décisions concernant l'information à donner sur le médicament, les contraintes d'utilisation...

## 4.2 - Insuffisances et limites

### 4.2.1- Constats

- Manque de réalisation d'études pharmacoépidémiologiques, hormis les essais de phase IV, tous les autres sont des études difficiles et coûteuses.

Ces études ne sont pas obligatoires pour obtenir l'AMM et pour contribuer à la meilleure décision possible. De ce fait, les firmes ont tendance à figer les décisions prises après l'obtention de l'AMM.

Ces études ne sont pas ciblées sur un médicament, elles prennent souvent en compte toute la classe thérapeutique, donc une firme a tendance à ne pas prendre en charge ce genre d'études, car sinon elle travaillerait pour les autres firmes.

- Certaines réalisations sont biaisées

Les essais réalisés sont destinés à confirmer l'activité du médicament.

Mais deux déviations :

- Ce ne sont pas des essais de phase IV, mais des essais de phase III qui auraient dû être effectués avant.
- Ces essais sont des répliques d'essais déjà réalisés que l'on appelle pseudo-essais ou essais de phase IV alimentaires ou encore essais de seeding (car mis en place par le service commercial de la firme et non le service médical. Seed = graine, ce qui signifie que ce sont des essais d'implantation du médicament c'est à dire des essais d'apprentissage de l'utilisation du médicament).

La loi de Janvier 94 a mis fin à ces pratiques, mais les essais de phase IV "bidons" existent toujours : en 95, à l'hôpital Neuro-cardiologique, 20 % des essais mis en place, ne sont pas comparatifs, ce qui pose problème pour l'obtention de résultats.

### 4.2.2- Conséquences

Souvent, la connaissance au sujet d'un médicament n'est pas complète, sur le plan de l'efficacité comme de l'utilité.

Donc, pour beaucoup de médicament, il faut instaurer d'autres études (réalisation de grands essais par exemple).

Il y a apparition de solutions palliatives avec des systèmes d'aide à la prescription médicale (formation thérapeutique et conférence de consensus)





Conférence de consensus : lorsqu'on n'est pas suffisamment éclairé au sujet d'un médicament, on réunit un groupe d'experts qui donne son avis. Certains sont pour, d'autres sont contre, un jury délibère et statue. A l'issue de cette conférence, on obtient des conclusions sous forme de recommandations.

Exemple : Conférence de consensus sur l'utilisation d'albumine en réanimation à l'hôpital Neuro-Cardiologique, en 1989, la consommation en albumine représentait 2 millions de francs, en 1994 : 400 000 francs, cette diminution considérable est liée aux recommandations de la conférence de consensus (celle-ci a eu lieu car l'albumine serait susceptible de transmettre la maladie de Kreutzfeld-Jakob).

**Remarque** : Le professeur nous informe que le pharmacien a un rôle à jouer en pharmaco-épidémiologie. Il y a des places à prendre car la discipline est en plein essor. Pour cela, il faut être bon en thérapeutique, en essais cliniques et en épidémiologie.

## II - EVALUATION DE L'EFFET INDESIRABLE - PHARMACOVIGILANCE

### 1 - Situation et définition

#### 1.1.- Place

Ces études se situent après l'AMM. Pendant un temps, ces études de pharmacovigilance post-AMM étaient appelées études post-marketing (mauvaise appellation).

#### 1.2 - Définition

La pharmacovigilance étudie les effets indésirables des médicaments chez l'homme.

Le terme d'effet indésirable (terme officiel) doit être utilisé préférentiellement à celui d'effet secondaire.

Ces effets indésirables (EI) correspondent à un traitement correctement prescrit, utilisé et suivi, il exclut 2 types de manifestations indésirables :

- accidents survenus dans le cadre d'une mauvaise utilisation du médicament (pharmacodépendance, toxicomanie, intoxication aiguë)  
Ces accidents appartiennent au domaine des centres antipoison et de la toxicovigilance.
- EI liés à une erreur de prescription, à une automédication mal conduite ou à une mauvaise observance.

### 2 - Objectifs et fondements

#### 2.1.- Objectifs

- Détecter le plus précocement possible les EI des médicaments nouveaux surtout, mais aussi des anciens.
- Préciser la nature des EI déjà connus : détermination de la fréquence, de leur mécanisme d'action et des facteurs de risque.

La pharmacovigilance s'attache donc aux : EI les plus fréquents  
EI non prévus





G A S P A

## 2.2 - Fondements

### 2.2.1- EI non évitables

Deux raisons :

- Un médicament agit en modifiant le fonctionnement de l'organisme. Ces modifications ne sont pas toutes et toujours bénéfiques.

Si un médicament ne présente pas d'EI, il y a deux solutions :

- soit ces EI n'ont pas été suffisamment recherchés
- soit le médicament n'a pas d'effet (c'est un placebo)

- Les EI ne découlent pas d'une erreur de prescription, donc ni les campagnes d'information, ni les aides à la prescription ne les feront disparaître.

### 2.2.2- EI non détectables avant la mise sur le marché

Deux raisons :

- Expérimentation animale : cf résultats des études précliniques. Beaucoup de données obtenues chez l'animal, ne sont pas extrapolables à l'homme.

- Essais cliniques pré-AMM : Cf résultats des essais cliniques. Il est difficile de recenser tous les EI à cause de leur fréquence et de la faible population des sujets utilisés

## 3 - Organisation

### 3.1 - Structure

#### 3.1.1- Organisation nationale

Résulte d'un décret (24 Mai 1984) qui définit comment est organisée la pharmacovigilance en France.

L'organisation repose sur 3 entités :

- Centre régional de pharmacovigilance (Un par CHU c'est à dire environ 30 en France)
- Comité technique de pharmacovigilance (Un seul)
- Commission nationale de pharmacovigilance (Une seule)

Les deux dernières entités appartiennent à l'agence du médicament.

#### 3.1.2- Industrie pharmaceutique

Elle pratique la pharmacovigilance souvent en relation avec les pouvoirs publics .

### 3.2 - Fonctionnement de l'organisation nationale (tableau ci-après) 3 pages plus loin

- **Le Centre régional** : 3 rôles :

- reçoit toutes les informations concernant les EI .
- analyse les informations, essaie d'expliquer (fait de l'imputation), il complète les informations en questionnant les prescripteurs .
- alerte, c'est à dire, répercute les informations au niveau national grâce au comité technique de pharmacovigilance.





**- Le Comité technique de pharmacovigilance : 3 rôles**

- Récupère les informations émanant des centres régionaux
- Essaie d'expliquer (questionne tous les centres), il déclenche des enquêtes épidémiologiques.
- S'il apparaît quelque chose de ces enquêtes, il fait un rapport à la commission de pharmacovigilance.

**- La Commission nationale de pharmacovigilance**

Elle analyse le rapport, le confronte avec le point de vue de l'industriel et statue par un avis. Mais elle ne prend pas de décision.

C'est le ministre qui détient le pouvoir de décision, il le délègue à l'agence du médicament.

Cette décision fait l'objet d'une information fournie à tous les concernés :

- Commission nationale de pharmacovigilance
- Comité technique de pharmacovigilance
- Centre régional qui diffuse l'information par exemple au corps de santé
- Industrie pharmaceutique qui a collaboré avec les 3 précédents

La décision peut conduire au retrait du médicament.

## **4 - Méthodologie**

Deux sortes de techniques :

- études épidémiologiques (= suivi des cohortes)  
elles relèvent du comité technique qui met en oeuvre ces études en relation avec les centres régionaux.
- notification spontanée (assez empirique mais performante), elle relève des centres régionaux.

### **4.1 - La notification spontanée**

#### **4.1.1- Principe : Notification volontaire**

La notification est à la base du système de pharmacovigilance français.

Elle repose sur la détection des EI sur le terrain par différents membres du corps de santé.

Elle concerne un cas particulier, matérialisé par la question : Est-ce le médicament M qui est à l'origine de l'EI X de Monsieur Y ?

#### **4.1.2- Technique**

- Trois phases :
- détection de l'EI
  - transmission de l'EI = notification par le corps de santé
  - le centre régional traite cette information

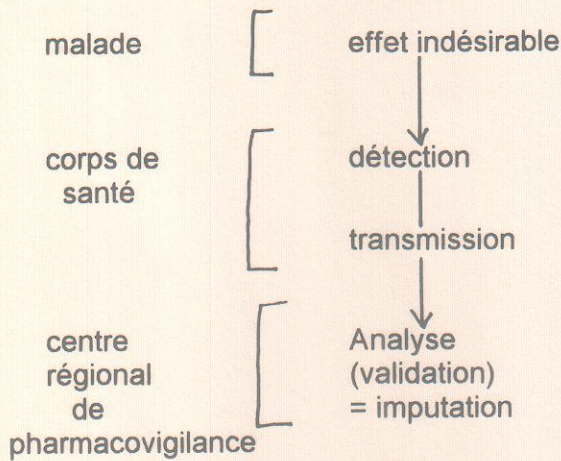
##### **\* Phase de détection**

Réalisée par un praticien de santé. Cet EI, pour être détecté, doit être soupçonné devant la survenue d'une manifestation nocive, inexpliquée, non due à la maladie traitée ou à une infection intercurrente.





G A S P A



**\* Phase de transmission**

- Informateur :

Personne qui a détecté l'EI

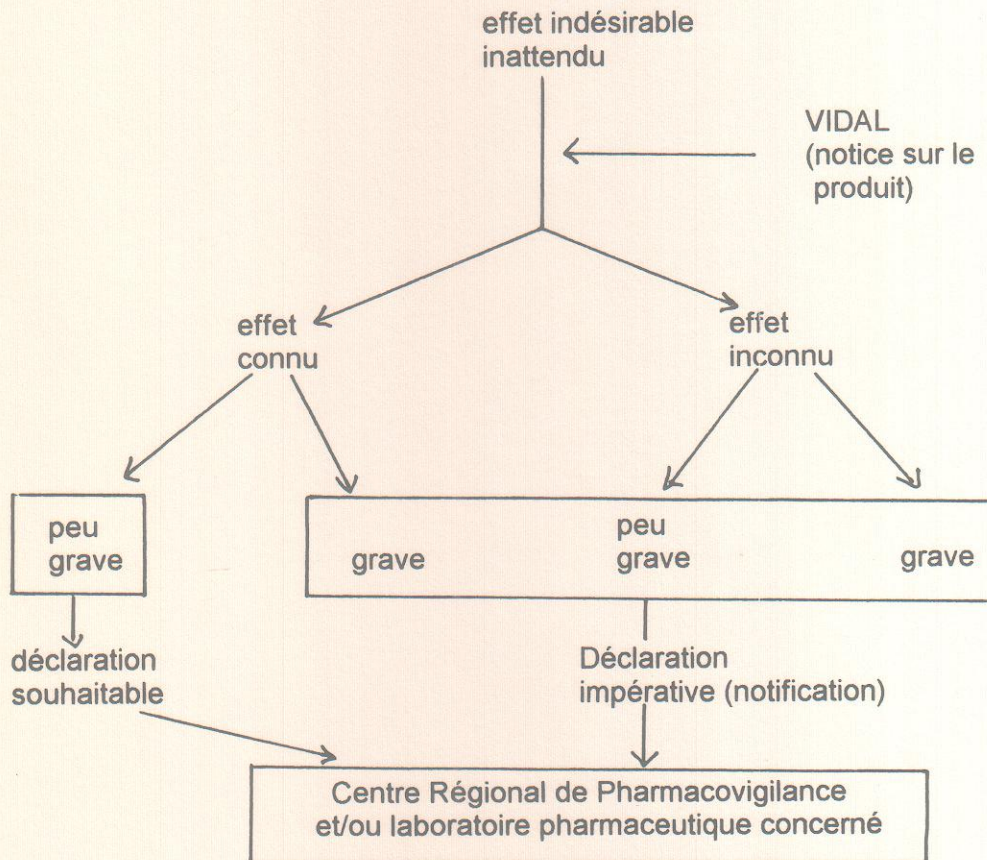
Depuis le décret de 84, la personne doit notifier.

Le pharmacien est aussi un informateur obligé.

Le personnel infirmier peut lui aussi notifier.

- Information à transmettre :

→ pour quel effet ?





→ pour quelle information ?

Les informateurs sont guidés par des fiches où figurent 3 types de renseignements :

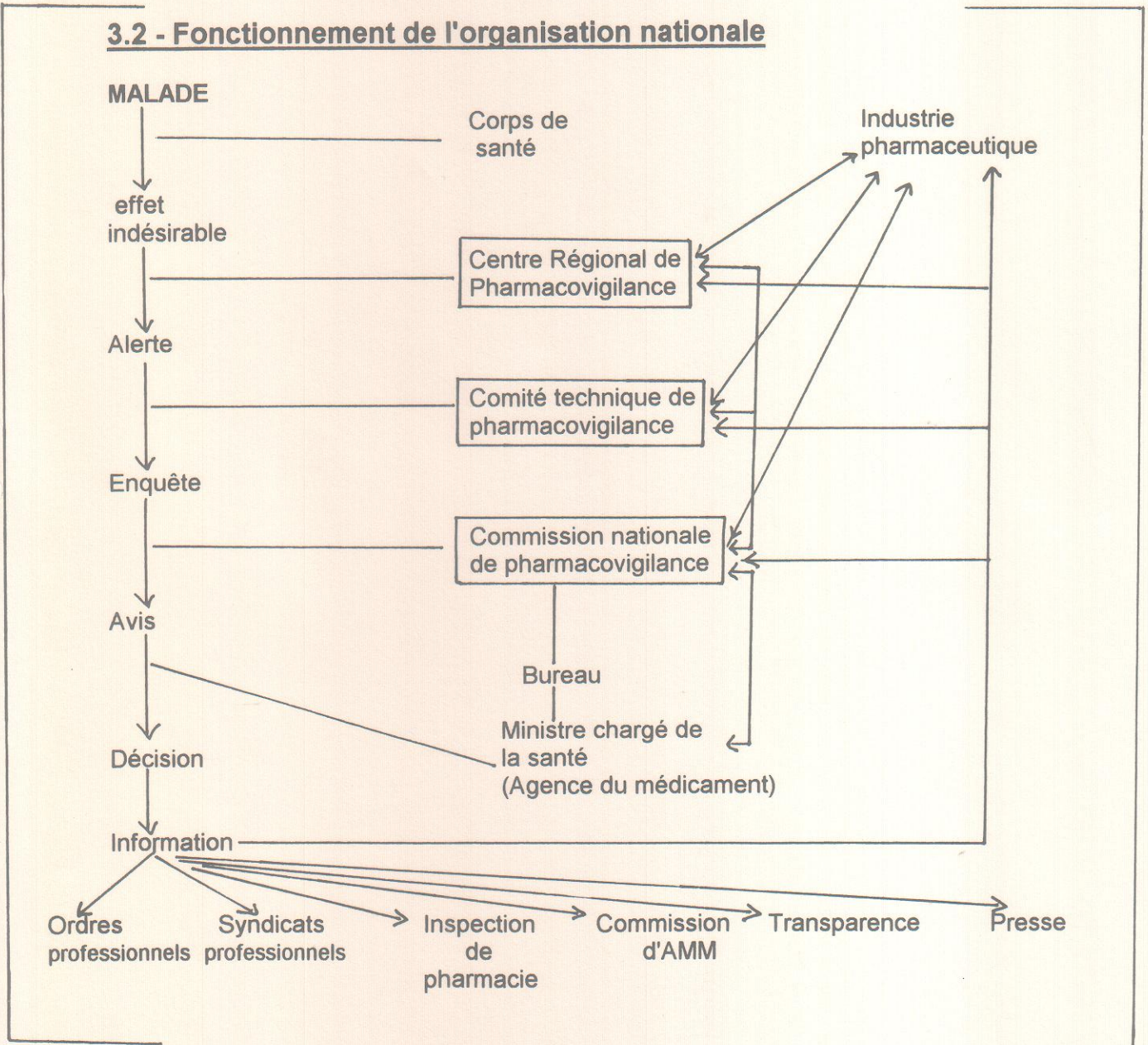
- sur le malade (âge, poids, antécédents, description de la maladie → motif de la prise du médicament, maladies intercurrentes)
  - sur le traitement (noms des médicaments pris avant ou au moment de la manifestation, date de début du traitement, voie et rythme d'administration)
  - sur l'EI lui-même (description clinique, symptomatologie, biologique, de la chronologie de sa survenue par rapport à la prise du médicament).
- L'informateur décrit l'évolution de l'EI si le traitement suspecté est arrêté (régression ou aggravation des symptômes)

- Modalités de transmission

Recueil des informations par le centre régional de pharmacovigilance ou par le fabricant, sous deux formes (souvent associées) :

- par l'intermédiaire d'une fiche ou d'une lettre
- par un entretien avec le centre régional

### 3.2 - Fonctionnement de l'organisation nationale







RONEO IV du 01/03/95 - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

RICHARD C.  
PLANCHAMP S.

## \* Validation et exploitation des données

### - Imputation et imputabilité

Valider les données consiste à apprécier le lien de causalité entre la prise du médicament et l'apparition d'effets indésirables chez le patient.

Cela permet de déterminer la probabilité de responsabilité du médicament suspecté dans la survenue de l'effet indésirable.

Cette démarche s'appelle imputation et son résultat est l'imputabilité.

Il faut faire un diagnostic différentiel avec d'autres causes qui peuvent amener la même symptomatologie.

La démarche est faite par le médecin mais implique des conséquences : on va mettre en accusation un médicament, le suspecter de produire un effet indésirable.

Il y a un risque d'accusation à tort, de problèmes médico-légaux.

Souvent, on fait donc appel à des spécialistes de l'imputation : la recherche d'imputabilité est faite par les centres régionaux de pharmacovigilance.

### - Méthodes d'imputabilité

Basées sur l'appréciation d'un certain nombre de critères.

Quelles que soient les méthodes, il y a deux types de recherche d'imputabilité.

#### → *l'imputabilité extrinsèque*

Elle fait référence à la bibliographie et aux connaissances qu'on a sur le médicament suspecté : des cas semblables ont-ils été rapportés avec ce médicament ?

Cette technique présente un problème : Il faut que le médicament soit commercialisé assez largement et depuis suffisamment longtemps pour que la bibliographie contienne les incidents, ou qu'il soit commercialisé dans d'autres pays.

#### → *l'imputabilité intrinsèque*

Elle repose sur le dossier de l'effet indésirable survenu chez le patient.

Deux bases : une chronologique, une sémiologique.

## CHRONOLOGIE

• On regarde le délai entre le début du traitement et la survenue de l'effet indésirable pour voir si ce délai est compatible avec l'implication du médicament.

Les traitements mis en place avant la survenue de l'effet indésirable sont les plus suspects.

Les traitements commencés après l'apparition de l'effet indésirable sont à exclure.

Quand le traitement est interrompu avant la survenue de l'effet indésirable, le médicament est peu suspect.

Deux réserves : - quand ces médicaments s'accumulent et que leur élimination est lente, il peut rester du médicament dans l'organisme au-delà de la date d'interruption.  
- l'effet indésirable peut être provoqué par l'arrêt du traitement. L'arrêt intempestif d'un médicament peut déclencher une crise de sevrage avec un syndrome de rebond.  
Ce syndrome de rebond est pris en compte comme un effet indésirable du médicament.





- On regarde l'évolution de l'effet indésirable à l'arrêt du traitement suspecté : la régression de l'effet indésirable lors de l'arrêt suggère que le médicament est en cause.

- On regarde les événements qui surviennent lors de la réadministration du médicament suspect.

Une réapparition ou une aggravation de l'effet indésirable (EI) suggère que le médicament est en cause.

Problème : la réadministration du médicament n'est pas une opération éthique car elle fait courir un risque au patient. On ne la fait que si on n'a pas d'autre solution et si on est sûr de pouvoir gérer les conséquences défavorables.

## SEMILOGIE

On essaie de faire la part de ce qui revient à l'effet du médicament par rapport à toutes les autres causes qui auraient une symptomatologie identique.

Il faut comparer la symptomatologie aux autres pathologies et faire un diagnostic différentiel. Cela repose sur l'analyse de l'EI (manifestations cliniques, paracliniques). On peut s'aider d'examens complémentaires (détermination d'une concentration sanguine du médicament, essais de mise en évidence d'anticorps spécifiques d'un médicament).

### - Score d'imputabilité

On quantifie chacune des recherches (intrinsèque et extrinsèque).

En intégrant les données on donne un score d'imputabilité qui détermine la probabilité de responsabilité du médicament.

Ce score est établi par combinaison des différents scores au niveau de chaque partie.

On le donne sous forme de chiffre (1, 2, 3, 4) ou d'adjectif (exclu, douteux, possible, vraisemblable, certain).

### 4.1.3- Avantages et inconvénients

Cette technique constitue un bon système d'alerte car elle couvre l'ensemble de la population qui prend le médicament.

Elle assure un recueil des EI dans les conditions d'utilisation du médicament.

Elle permet de détecter les EI rares car il n'y a pas de limite à la population.

Elle permet une surveillance de la tolérance à long terme.

Elle est peu coûteuse.

Mais gros inconvénient : cette technique nécessite une importante implication du corps de santé. Il doit être vigilant et doit avoir le courage de notifier l'EI.

Souvent, il y a des retenues :

- la personne a peur qu'on la juge mal si elle notifie un EI assez connu.

- il y a des incidences médico-légales possibles si le médecin administre un traitement qui ne convient pas, avec des EI sérieux.

On considère que seulement 5 % de la population médicale notifie.

Sur 100 notifications, seulement 2 émanent du corps pharmaceutique.

## 4.2 - Etudes dites épidémiologiques

Mises en oeuvre par 2 instances :

- Les centres régionaux de pharmacovigilance par le biais de la notification spontanée : ils essaient de mettre en place une surveillance.





- Le comité technique qui met en place une surveillance pendant un temps donné et pour une population donnée.  
C'est une technique de vérification des données de la notification.

#### 4.2.1- Principes

Ces techniques envisagent un cas général : le médicament M peut-il être à l'origine de l'EI X ?  
Il n'est plus question d'un patient donné.

Deux phases : - recueil d'informations sur les EI  
- analyse et exploitation

On apprécie le lien de causalité entre la prise du médicament et la survenue d'EI.  
Ces techniques peuvent être menées de façon prospective et rétrospective.

#### 4.2.2- Techniques

\* **Utilisation de tables de mortalité ou de morbidité de la population générale**  
(registres d'affections).

Techniques :

Ils existe des registres de décès, de cancers, de malformations...

L'idée est de faire parler ces registres et de voir si certains cancers ne sont pas provoqués par des médicaments, si certaines maladies ne sont pas dues à l'utilisation de médicaments...

On exploite ces registres en recherchant une cause médicamenteuse. Leur utilisation a permis la mise en évidence du rôle du valproate de sodium dans le spina bifida (NDP : Spina bifida = malformation congénitale de la colonne vertébrale consistant en une hernie d'une partie du contenu du canal rachidien).

Cette malformation est apparue chez l'enfant après administration à la femme enceinte.

L'utilisation des registres a aussi permis la mise en évidence du rôle du chloramphénicol dans l'aplasie médullaire et des contraceptifs oraux dans les accidents thromboemboliques.

#### Avantages - Inconvénients

Facile, peu coûteux, couvre l'ensemble de la population. Mais les registres sont incomplets, souvent utilisables avec retard et comportent un grand nombre d'inexactitudes.

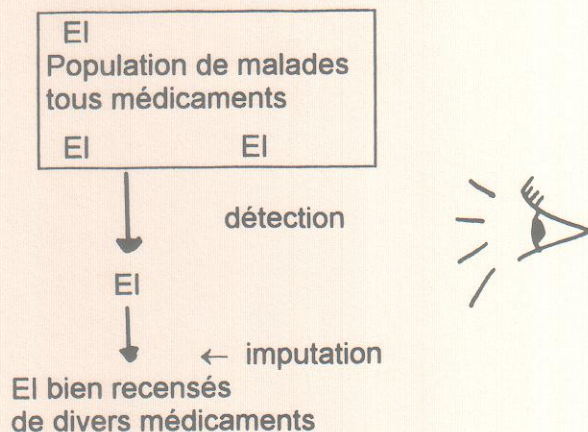
#### \* Suivi de cohortes

Deux types de techniques :

##### - Surveillance d'une population délimité

On observe une population bien ciblée (Ex. : population d'un quartier, d'un hôpital...) qui prend des médicaments et est susceptible de manifester des EI.

On recense ces EI (détection) et on en fait l'imputation.







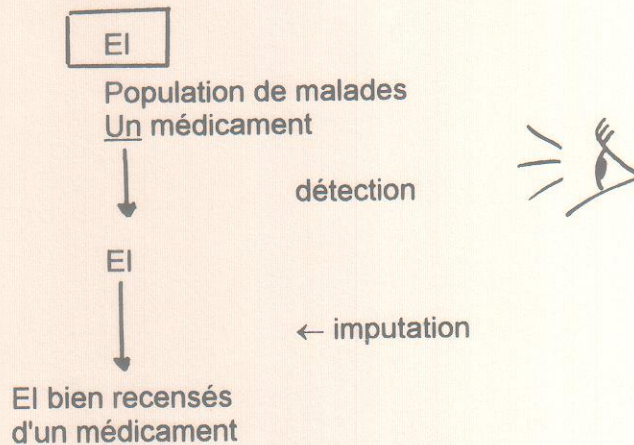
C'est le système de notification spontanée appliqué à une population déterminée avec surveillance rapprochée.

Avantage : donne une bonne photographie de l'EI pour plusieurs médicaments dans diverses pathologies.

Inconvénients : logistique à mettre en oeuvre et lourdeur pour surveiller la population. Le suivi est partiel, pendant une durée donnée. C'est une technique difficile à mettre en oeuvre lors de traitement ambulatoire.

**- Surveillance intensive d'un groupe de malades recevant un médicament donné.**

C'est le même système, mais la population ne prend qu'un médicament.



Avantages : Recense tous les effets y compris ceux qui sont rares.

Permet le calcul de la fréquence des EI.

Permet l'étude des facteurs associés à la manifestation des EI.

Ces avantages sont des raisons pour la mise en oeuvre d'une telle technique lors de la commercialisation d'un médicament (la commission d'AMM peut demander un suivi de cohortes).

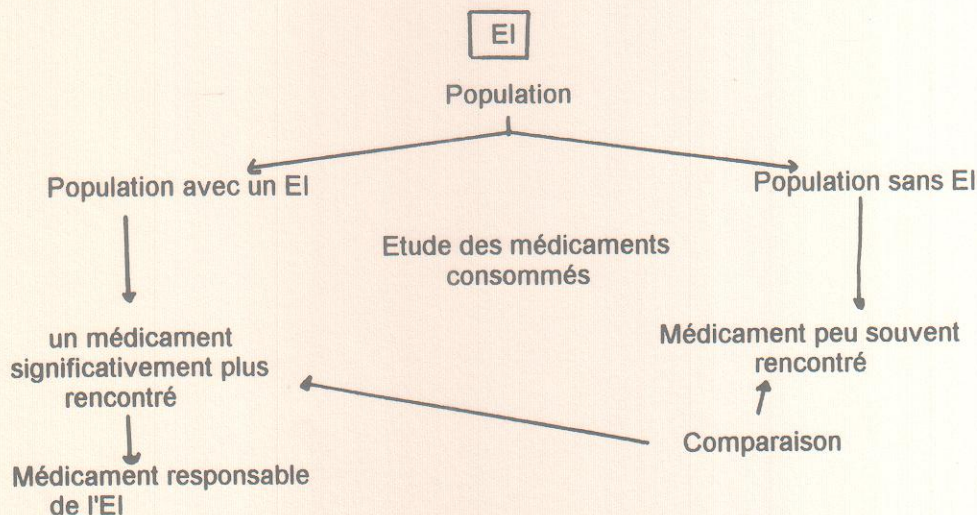
Inconvénients : On n'étudie qu'un médicament, un seul produit à la fois.

lourdeur et logistique .

Coût .

**\* Etudes cas-témoins**

Appelées rétrospectives, versus témoins ou case control studies







G A S P A

La démarche est environ l'inverse du suivi de cohortes.  
On étudie des signes qu'on suppose appartenir à un EI.  
On divise la population en 2 groupes (celle qui a ce signe et celle qui ne l'a pas) et on fait des recherches au sein de 2 groupes.

Cela sert souvent à démontrer une hypothèse.

Ex. : a permis de démontrer la responsabilité du diéthylstilbestrol dans la survenue d'adénocarcinome du vagin de la jeune fille dont la mère a été traitée.

Avantages : Permet la vérification rapide d'une hypothèse.

Utilisé pour éviter une étude prospective qui prendrait du temps

Permet la validation d'effets rares ou tardifs

Inconvénients : Etude limitée à la vérification d'un seul effet (adénocarcinome, hépatite...)

Ne détecte pas de fait nouveau.

Technique à méthodologie très difficile de façon à ce qu'il n'y ait pas de biais .





G A S P A

RONEO IV du 02/03/95  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

RICHARD C.  
PLANCHAMP S.

## 5 - Résultats

### 5.1 - Acquis

- Effets indésirables : on connaît mieux la qualité de ces EI, leur fréquence, les conséquences d'utilisation du médicament.
- On estime mieux les conditions d'utilisation : nouvelles mises en garde, nouvelles précautions d'emploi, nouvelles contre-indications.

### 5.2. - Enregistrement des données

La commission de pharmacovigilance fait proposition de son avis à l'agence du médicament. Cet avis est transformé en décision qui a plusieurs formes.

Cette information peut prendre place dans tous les documents officiels, les fiches signalétiques du produit, les monographies du dictionnaire VIDAL (monographies officialisées et révisées).

Enregistrements faits :

- suppression d'utilisation c'est-à-dire retrait d'AMM
- limitation à l'utilisation : suppression de certaines indications, instauration de précautions d'emploi, contre-indications, inscription à un tableau
- modification des formes d'utilisation : suppression d'une présentation, d'un dosage, changement de forme galénique, adaptation du conditionnement
- amélioration de l'information pour l'utilisation

Deux destinataires :

- le corps de santé avec modification du rapport bénéfice/risque (cf schéma "Evaluation post-AMM" du 28/02/95 : on prend en compte l'évaluation de l'effet bénéfique et la pharmacovigilance pour réestimer le rapport bénéfice-risque du médicament)
- le patient : amélioration des notices d'emploi, des mises en garde, règles d'utilisation. Cela contribue à une meilleure observance des traitements par le patient.

### 5.3 - Insuffisances et limites

L'élimination post-AMM est sûrement insuffisamment développée par déficit de participation des acteurs de santé.





# EVALUATION ECONOMIQUE DU MEDICAMENT (Pharmaco-économie)

Se référer au schéma "Eléments d'une évaluation économique".

## I - DEFINITION

Quand on met en place une stratégie sanitaire (ici, médicamenteuse), il faut solliciter les ressources qui vont être consommées.

La stratégie contribue à l'amélioration de l'état de santé d'un patient ou d'une population.

La pharmaco-économie est l'étude pour un médicament de ce qui est consommé et de ce qui est produit

Le but est d'optimiser : quel médicament utiliser de façon à consommer le minimum de ressources et obtenir une amélioration de santé maximale.

La pharmaco-économie apporte un éléments d'aide à la décision médicale (Ex. : substitution par un générique).

## II - METHODOLOGIE

### 1 - Les éléments de l'évaluation économique

Ce sont les inputs. (Les outputs quantifient l'évaluation).

Les techniques permettent de faire le ratio ressources consommées/production.

#### 1.1.- Les ressources consommées : coûts ou inputs

##### \* Coûts directs $C_1$

Ils recouvrent toutes les charges financières qui découlent de l'acte thérapeutique : acte médical, coût du médicament, coût de l'hospitalisation et même les dépenses annexes non remboursées par la sécurité sociale comme l'aide à domicile, le transport...

Les coûts directs sont essentiellement les prix du traitement.

##### \* Coûts indirects $C_2$

Perte de gain en raison de l'arrêt provisoire de l'activité professionnelle (plus les indemnités en cas d'invalidité).

Ces coûts sont très liés à la perte de production de l'individu.

##### \* Coûts intangibles : coûts psychologiques $C_3$

Ils se réfèrent à la souffrance et à la gêne provoquées par le traitement pour le malade et sa famille.

Ils sont pratiquement impossibles à mesurer.

Donc le coût n'est pas seulement le prix unitaire du médicament.





## 1.2 - Le produit : amélioration de l'état de santé ("outputs")

### \* Unités physiques

Correspondent à l'efficacité

Exemples : taux de survie à 5 ans, nombre de vies gagnées, gain dans le périmètre de déplacement, gain en spirométrie.

### \* Unités d'utilité

Correspondent à la qualité de vie.

Il faut pondérer les années de vie gagnées par un qualificatif.

On utilise les unités QALYS (Quality Adjusted Life Year ou qualité de vie des années gagnées)

### \* Bénéfices

- directs  $B_1$  : économies réalisées sur la consommation médicale grâce à la mise en oeuvre du traitement. Ex. : prix de l'hospitalisation évitée
- indirects  $B_2$  : pertes de production évitées grâce à la mise en oeuvre du traitement
- intangibles  $B_3$  : suppression des coûts intangibles (diminution de la douleur ...)

## 2 - Les techniques de l'évaluation économique

### 2.1.- Calcul des ressources consommées

Analyse des coûts = estimation des coûts directs  $C_1$  ou des coûts directs et indirects  $C_1 + C_2$ .

On sait toujours calculer un coût dans le domaine du médicament.

Avant de dire que c'est trop cher, il faut rapporter le prix à ce qui est produit.

### 2.2 - Calcul d'un rapport ressources consommées/amélioration de l'état de santé

\* Analyse coût - efficacité cf schéma

\* Analyse coût - utilité cf schéma

\* Analyse coût - bénéfice cf schéma : difficile car il faut estimer en monnaie combien vaut une année de vie, l'absence d'hospitalisation...

## 3 - Exploitation des techniques

### 3.1 - Estimation simple

Ce médicament coûte tant.

Le ratio bénéfice/risque est de tant.

### 3.2 - Comparaison

Médicament versus autre médicament.

Médicament versus pathologie (qui représente un certain coût pour la population).





### III - RESULTATS

#### 1 - Acquis

##### 1.1 - Descriptif

Meilleure connaissance du médicament et accès à sa composante économique.

##### 1.2 - Enregistrement des acquis

###### \* Attributs (labels) du médicament

- AMM : peu d'influence. Pour attribuer l'AMM on essaie de ne pas tenir compte du coût du produit
- Agrément aux collectivités : c'est discutable
- Prix et remboursement sécurité sociale (ASMR)
  - pré-commercialisation (évaluation pré-AMM) .  
on accompagne l'évaluation clinique par des études économiques (essentiellement études coût-efficacité) .
  - post-commercialisation (évaluation post-AMM)  
on essaie de mettre en place des études économiques
    - études coût-utilité
    - études coût-bénéfice .

Cela va servir à réviser le prix (par commission de transparence) et à revoir le remboursement (l'accorder ou dérembourser si le ratio économique n'est pas intéressant).

###### \* Information économique

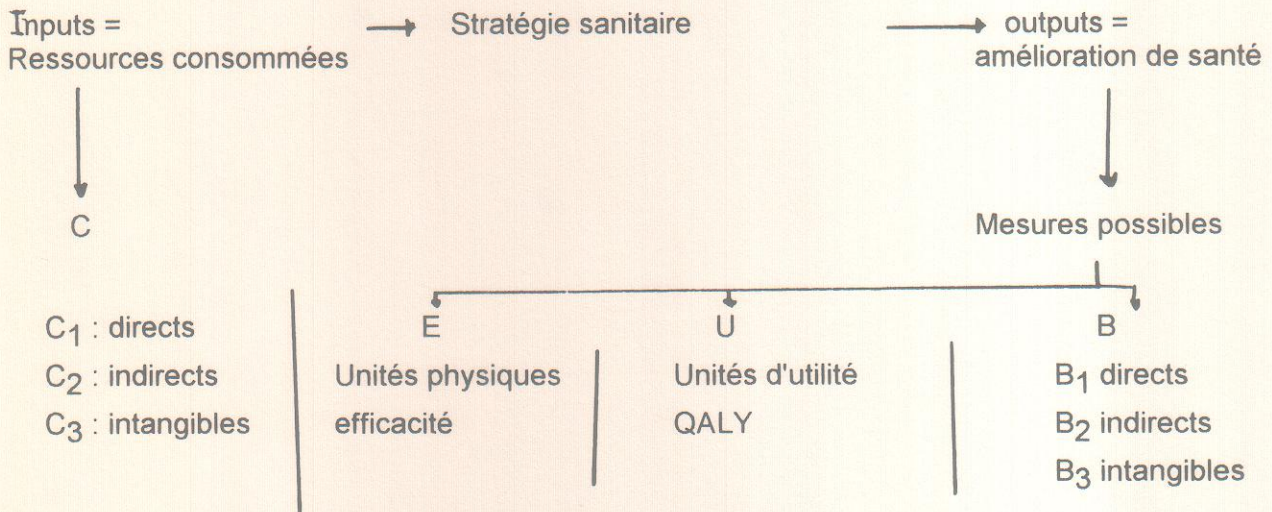
Aide à la décision médicale en disant : tel médicament est moins cher que l'autre dans sa composante globale.

#### 2 - Insuffisances et limites

Ces études sont insuffisamment développées car difficiles et coûteuses.  
Les pouvoirs publics n'osent pas les rendre obligatoires.



## ELEMENTS D'UNE EVALUATION ECONOMIQUE



1/ Analyse des coûts C<sub>1</sub> ou (C<sub>1</sub> + C<sub>2</sub>)

2/ Analyse coût-efficacité ACE : (C<sub>1</sub> + C<sub>2</sub>)/E ou (C<sub>1</sub> - B<sub>1</sub>)/E  
ou (C<sub>1</sub> + C<sub>2</sub> - B<sub>1</sub> - B<sub>2</sub>)/E

3/ Analyse coût-utilité ACU : C<sub>1</sub> + C<sub>2</sub>/U ou (C<sub>1</sub> - B<sub>1</sub>)/U  
ou (C<sub>1</sub> + C<sub>2</sub> - B<sub>1</sub> - B<sub>2</sub>)/U

4/ Analyse coût-bénéfice ACB : (B<sub>1</sub> + B<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>)  
ou (B<sub>1</sub> + B<sub>2</sub>) / (C<sub>1</sub> + C<sub>2</sub>)





G A S P A

Groupement d'Achat des Spécialités Pharmaceutiques et Accessoires

3. rue Bechevelin 76  
69007 LYON  
Tel: 78 58 71 72  
Fax: 78 58 60 00

RONEO IV du 06/03/95 - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

RICHARD C.  
PLANCHAMP S.

## 2ème PARTIE

# LES ACQUIS DE L'EVALUATION

Propriétés du médicament ("le meilleur médicament").

Modalités d'utilisation ("utilisé au mieux")

**Objectifs :** - Quel est l'aspect optimal (meilleur médicament, meilleure utilisation) ?  
- Variabilité des propriétés du médicament et des modalités d'utilisation (aspect adaptation, individualisation)

**Plan :** - Propriétés du médicament

- propriétés pharmacocinétiques
- effets bénéfiques
- effets indésirables

- Modalités d'utilisation

- Indication
- Posologie, durée, moment
- Forme pharmaceutique, voie d'administration
- Mises en garde, précautions d'emploi, contre-indications



# PREAMBULE : LES PROPRIETES DU MEDICAMENT

## I - PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

Elles sont obtenues dans le cadre de l'essai de phase I c'est-à-dire :

- essai chez le sujet sain
- ou essai chez le sujet ayant une pathologie risquant de modifier la pharmacocinétique = essai sans but thérapeutique direct.

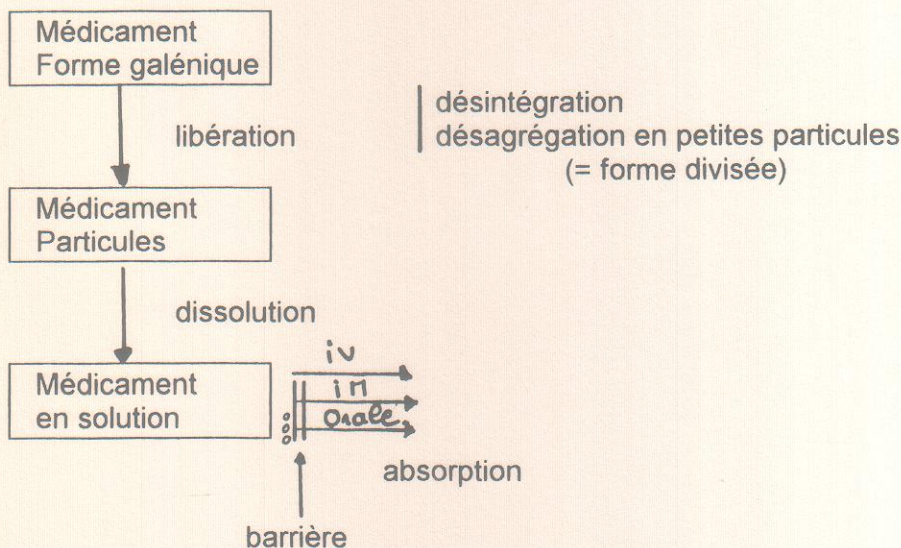
Les essais sont menés de deux façons : par administration unique et par administration répétée

**Introduction** : les phases du devenir du médicament dans l'organisme

L'utilisation du médicament passe par 3 phases :

- phase biopharmaceutique
- phase pharmacocinétique
- phase pharmacodynamique

**Phase biopharmaceutique** : Elle n'existe que pour certaines formes galéniques et comporte 3 étapes (libération, dissolution, absorption).



L'ensemble des phases biopharmaceutiques joue essentiellement pour les médicaments non administrés par voie parentérale (forme orale, cutanée...). Dans ce cas on a 3 phases.

Si on utilise un médicament déjà en solution (Ex. : forme intramusculaire qui toutefois comporte l'étape d'absorption), deux des phases n'existent pas.

Pour la forme intraveineuse, le médicament est directement dans la circulation générale, il n'y a même pas d'absorption.

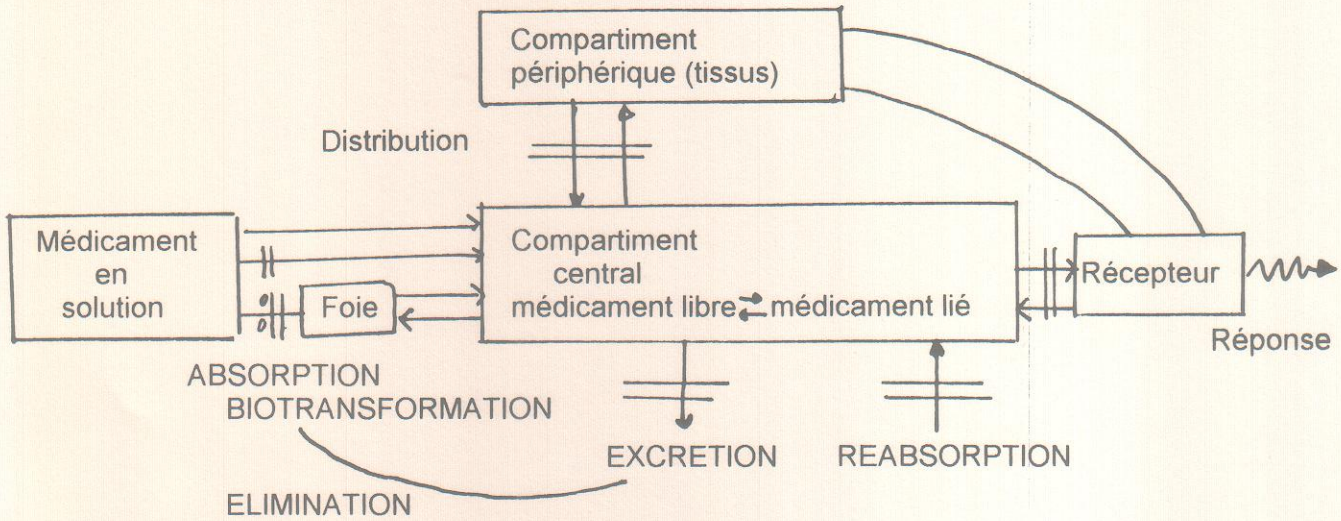
La phase biopharmaceutique est prise en charge par la galénique.

La dernière étape (absorption) est déjà la première étape de la phase pharmacocinétique.



Phase pharmacocinétique

Phase pharmacodynamique



Le médicament est en équilibre entre le compartiment central et les compartiments périphériques. Il a tendance à revenir vers le compartiment central où il se trouve sous deux formes : une libre et une liée.

Le médicament libre peut revenir au niveau du foie avec une éventuelle transformation qui correspond à une élimination par voie biliaire surtout, urinaire et pulmonaire...

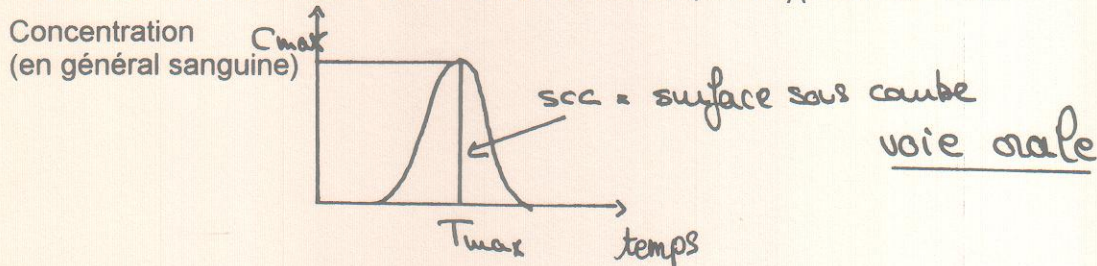
L'ensemble biotransformation + excrétion correspond à l'étape pharmacocinétique d'élimination. (Il y a une éventuelle réabsorption au niveau urinaire).

**1 - Données (paramètres) pharmacocinétiques**

**1.1 - Données après administration unique du médicament**

**1.1.1 - Paramètres d'absorption**

\* **Données absolues** : constante de vitesse d'absorption  $K_A$  -  $C_{max}$  -  $T_{max}$



\* **Biodisponibilité**

- Définition : Concept qui essaie de définir la fraction (quantité) de médicament qui atteint la circulation générale, sous forme inchangée, et la vitesse avec laquelle elle l'attend.

- Expression : 2 notions → la quantité et la vitesse.

$C_{max}$  matérialise la quantité,  $T_{max}$  matérialise la vitesse.

La surface sous courbe intègre les deux données et représente la fraction biodisponible (fraction qui atteint la circulation générale).

Les études de biodisponibilité sont toujours des études comparatives.

Il existe deux types de biodisponibilité :





- **Biodisponibilité absolue** déterminée pour un médicament, une forme pharmaceutique, en comparant les paramètres de biodisponibilité après administration du médicament par la voie de cette forme (Ex. : voie orale) avec ceux de l'administration intraveineuse.  
(La forme IV est sans absorption, la quantité biodisponible est totale et la vitesse infinie).

$$F = \frac{\text{SSC (orale ou autre voie)}}{\text{SSC par voie IV}}$$

F = biodisponibilité absolue  
SSC = surface sous courbe

- **Biodisponibilité relative** : on compare la biodisponibilité de la forme pharmaceutique par rapport à une autre forme du médicament qui constitue le forme de référence.  
Ex. : On veut tester une forme rectale ou cutanée et on compare à l'absorption d'une forme orale (en général la forme de référence est la forme déjà commercialisée) .

$$\text{Biodisponibilité relative} = \frac{\text{SSC forme X}}{\text{SSC forme de référence}} \times 100$$

Cette quantité biodisponible n'est pas égale à la quantité résorbée. Après administration orale, le médicament se trouve dans la circulation porte, arrive au niveau du foie et une fraction plus ou moins importante va être dégradée (biotransformée) en métabolites et se trouve éliminée. C'est l'effet de premier passage hépatique (first pass effect).

La quantité biodisponible est inférieure à la quantité résorbée (qui a passé la barrière d'absorption).

### 1.1.2- Paramètres de distribution

#### \* Fixation aux protéines plasmatiques

- **Définition** : Dans le compartiment sanguin, le médicament se fixe aux protéines plasmatiques de façon spécifique et réversible. Ces protéines jouent le rôle de transporteur du médicament.

Cette liaison n'est pas obligatoire. Certaines molécules très hydrosolubles ne se lient pas aux protéines plasmatiques.

- **Expression** : pourcentage de fixation f

$$f = \frac{\text{Médicament lié}}{\text{Médicament total}} \times 100$$

C'est la fraction du médicament présent dans le plasma fixé aux protéines : c'est une forme temporairement inactive.

Mais c'est plutôt la partie non liée qui est intéressante car potentiellement active:

$$f_u = 100 - f$$

#### - Caractéristiques

→ affinité : phénomène d'équilibre réversible qui répond à la loi d'action de masse.

Les processus d'association et dissociation sont pilotés par la constante d'association  $K_A$  qui définit l'affinité du médicament pour la protéine.



→ protéines fixatrices : albumine (c'est la principale), lipoprotéines,  $\alpha_1$  glycoprotéines, certaines  $\gamma$  globulines.

→ sites de fixation : en nombre variable, ils se situent à la surface des protéines.

→ types de liaison :

soit liaisons faibles ou labiles type hydrogène : elles caractérisent les médicaments à faible affinité, à liaison facilement réversible et dissociable

soit liaisons ioniques, exceptionnellement liaisons covalentes : pour les médicaments à forte affinité, liaison stable, difficile à briser.

- Types de fixation protéique : Deux types :

- fixation à forte affinité sur peu de sites (en général moins de 4 par molécule). Possibilités de saturation et risques d'interaction médicamenteuse

- fixation à faible affinité sur un grand nombre de sites (plus de 30 par molécules), pas de possibilité de saturation et risque d'interaction improbable.

Le 1e type correspond surtout à des médicaments acides faibles.

Le 2e type a des bases faibles et substances ionisables.





G A S P A

RONEO IV du 07/03/95 - 8 h - 10 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

M. ESOAVELOMANDROSO  
C. RENAUD

### • Volume apparent de distribution

**Définition :** concept mathématique, théorique qui représente un hypothétique volume dans lequel le produit a une concentration identique à celle mesurée dans le sang.

Ce concept repose sur une relation proportionnelle entre la concentration sanguine et la quantité de produit administrée.

$$Q = Vd \times C$$

Vd = constante de proportionnalité  
= volume apparent de distribution  
= en unité de volume

$$Vd = \frac{Q}{C}$$

Ce concept n'a pas de signification anatomique précise d'où un volume apparent.

Ex. : Les vasodilatateurs (dérivés nitrés) ont un grand volume de distribution qui est égal à 200 voire 300 l, ce qui n'a aucune réalité pour un individu de 70 kg.

**Intérêt :** La connaissance du volume de distribution permet de déterminer la quantité de substance présente dans l'organisme grâce à la mesure de la concentration dans le compartiment d'échantillonnage (sang).

D'où l'estimation possible de la distribution du médicament dans le fluide de l'organisme.

Ex. : Un grand volume de distribution est plus élevé que le volume total de l'organisme

→ large diffusion ou fixation dans un tissu avec une concentration tissulaire supérieure à la concentration sanguine.

→ conjugaison des 2 phénomènes - large diffusion  
- intense fixation

Un petit volume de distribution correspond :

à une diffusion } faible  
à une fixation }

Donc, le médicament est retenu dans le sang.

Le  $V_D$  conditionne la clairance d'élimination du médicament, plus la distribution est importante, plus son élimination sera lente.

### • Diffusion tissulaire

**Définition :** Phénomène mal connu en raison du problème d'accessibilité des tissus.

Le médicament se répartit dans tous les tissus et dans chacun se forme un état d'équilibre entre la forme libre et la forme liée.





GASPA est en équilibre avec la forme libre pharmacologique. Le médicament se lie à une protéine tissulaire

De même que la forme libre tissulaire suivant 3 types de fixation :

- sur un accepteur sur lequel le médicament n'est que stocké
- sur un récepteur enzymatique, le médicament est biotransformé
- sur un récepteur spécifique à partir duquel l'activité pharmacodynamique puis clinique se développent.

Il existe un ou plusieurs types de fixation.

Caractéristiques : fonction du médicament  
du pKa  
de la liposolubilité  
du tissu  
du pH  
du débit sanguin  
de la nature des protéines  
du nombre et de l'affinité des récepteurs

CCL : la concentration tissulaire est différente suivant le tissu.

Ex. : Certains médicaments ont une affinité élevée pour certains tissus, le thiopental adore les tissus riches en graisses comme le S.N.

Dans le cas de liaison covalente, la réversibilité est très difficile, et dans certain cas la libération du médicament est fonction de la durée de vie de la protéine fixatrice. (Ex. : chloroquine).

Intérêts - rôles : La diffusion tissulaire explique :

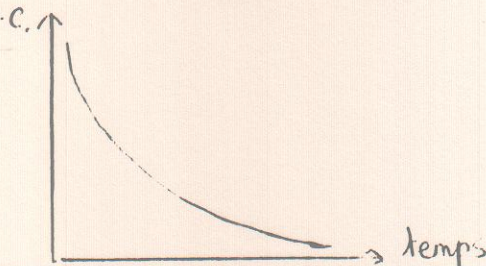
- l'action pharmacologique avec la notion de récepteur spécifique
- dans le cas d'une interdépendance, l'importance du volume de distribution et par suite de l'élimination avec la possibilité d'accumulation au niveau tissulaire retardant ainsi le phénomène d'élimination

### 1.1.3- Paramètres d'élimination (cinétique linéaire)

Problème : Quand le métabolite est actif on ne peut appliquer ces paramètres.

#### \* Cinétique linéaire

Définition : Dans l'organisme la plupart des processus d'élimination sont d'ordre 1 ce qui se traduit par une courbe, donnant la concentration dans le compartiment central sous forme d'exponentielle.



C'est une cinétique linéaire car la représentation en semi-log donne une droite.

L'existence d'un ou plusieurs compartiments dans le cas d'une modélisation entraînent plusieurs processus d'élimination, d'où plusieurs exponentielles et donc plusieurs demi-vie d'élimination.





## Caractéristiques des médicaments à cinétique linéaire

Médicaments les plus importants en nombre 99 % des médicaments, et malgré tout on parlera surtout des non linéaires car il y a des problèmes d'administration. Les médicaments à cinétique linéaire ont :

- une cinétique d'élimination plasmatique exponentielle
- une vitesse d'élimination qui est dépendante de la concentration et une concentration qui varie en fonction du temps.

Dans ce cadre, on détermine des paramètres :

### \* Constante d'élimination $K_E$

$K_E$  = pente de la courbe d'évolution du log de la concentration en fonction du temps et divisé par 2,303;

$$K_E = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

= est inversement proportionnel à la  $t_{1/2}$  vie.

C'est une relation classique même si elle existe que pour des médicaments avec modélisation à un compartiment.

Avec deux compartiments, cette relation n'est plus valable.

### \* $t_{1/2}$ vie plasmatique ou $t_{1/2}$ vie d'élimination

$t_{1/2}$  = intervalle de temps pendant lequel la concentration dans le compartiment sanguin décroît de la  $1/2$  de sa valeur.

Dans le cas d'un modèle monocompartimental

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K_E} = \text{constante.}$$

Dans le cas d'un modèle bicompartimental, on a 2  $t_{1/2}$  vie :

une de distribution  $t_{1/2} \alpha = \frac{0,693}{\alpha}$

une d'élimination  $t_{1/2} \beta = \frac{0,693}{\beta}$

La  $t_{1/2}$  vie est un paramètre très souvent utilisé dans le cas de cinétique linéaire. La  $t_{1/2}$  vie est caractéristique d'un médicament et elle ne varie pas avec la dose, alors que l'effet varie en fonction de la dose.

Cette  $t_{1/2}$  vie perd tout intérêt si le principe actif du médicament est un métabolite.

La  $t_{1/2}$  vie conditionne la durée de l'effet du produit, plus la  $t_{1/2}$  vie est longue plus l'action est prolongée.

**Intérêt** : Elle permet d'apprécier la vitesse d'élimination du médicament, et permet la détermination du temps d'obtention de l'état d'équilibre → steady state ou SS, niveau obtenu à posologie constante et à administration répétée.





Si la cinétique est linéaire, la 1/2 vie permet de connaître le délai d'obtention du SS environ 5 1/2 vie.

La 1/2 vie permet de déterminer la posologie du médicament et plus précisément son rythme d'administration.

**\* Clairance**

**Définition :** Clairance dite systémique ou plasmatique mesure la capacité avec laquelle un médicament est éliminé de l'organisme. (Même définition que la clairance biologique)  
Clairance = volume totalement épuré d'un produit en l'occurrence le médicament dans un intervalle de temps donné.

**Expression après modélisation**

$$Cl = V \times K_E$$

$K_E$  = constante d'élimination

$V$  - dans le cas monocompartimental

$$V = V_D$$

- pluricompartimental

$$V = V_1 = \text{volume du compartiment central}$$

La clairance est proportionnelle à  $K_E$ , et inversement proportionnelle au temps 1/2 vie d'élimination.

Clairance est directement proportionnelle <sup>au</sup> volume de distribution, c'est la raison pour laquelle les pharmacocinéticiens utilisent la clairance pour ajuster les posologies, plus que la 1/2 vie car la clairance intègre le  $V_D$  et donc les variations possibles.

Il existe plusieurs clairances :

$$Cl_{\text{totale}} = Cl_T \quad \begin{matrix} \text{Cl systémique} \\ \text{Cl plasmatique} \end{matrix} \quad Cl \text{ d'élimination}$$

Cette  $Cl_T$  représente l'élimination du médicament suivant plusieurs voies : rénale =  $Cl_R$   
hépatique =  $Cl_H$

Si le médicament est exclusivement éliminé par voie rénale  
alors  $Cl_T = Cl_R$

$$Cl_R = \frac{U \cdot V}{P}$$

(strictement la même expression que pour la Cl de la créatinine)

$$Cl_R = \text{volume/t} \\ = \text{ml/mn}$$

- U = concentration urinaire de la substance
- V = volume d'urine émis par unité de temps
- P = concentration plasmatique de la substance

$Cl_H$  moins accessible que la clairance rénale

$$Cl_H = Q_H \times E_H$$

$Q_H$  = flux sanguin hépatique

$E_H$  = coefficient d'extraction hépatique



Cl hépatique ou clairance métabolique est fonction du débit sanguin, plus le débit est grand, plus l'extraction est importante.

L'activité des enzymes impliquées dans le métabolisme = clairance métabolique voire clairance intrinsèque

La clairance varie en fonction de la fraction de médicament fixé sur les protéines, car seule la fraction libre est métabolisée. La valeur de la clairance permet de distinguer les médicaments à forte Cl h, médicament possédant un coefficient d'extraction élevé et inversement.

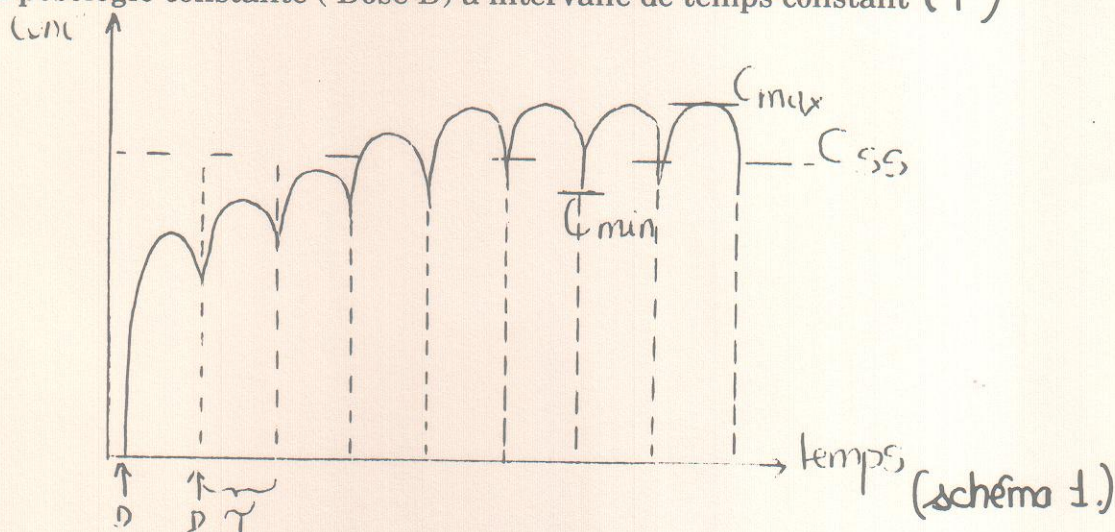
Ces données sont valables sur la base des courbes concentration en fonction du temps  $\rightarrow$  obtention de l'ensemble de ces paramètres chez un sujet sain.

## 1.2. - Données après administration répétée

Trois notions.

### 1.2.1 Niveau d'équilibre, état d'équilibre ( steady state )

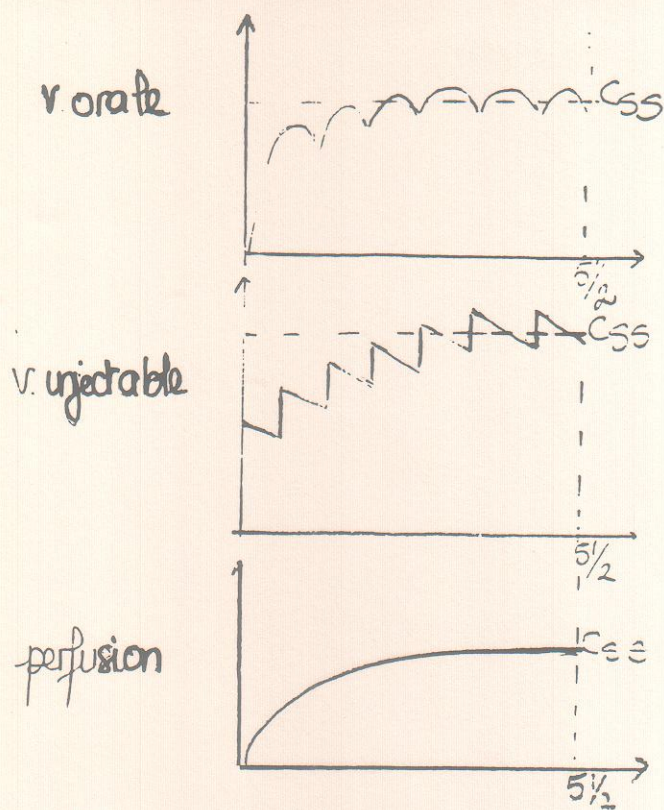
Cette notion résulte de ce que l'on voit lorsqu'on administre un médicament à posologie constante ( Dose D ) à intervalle de temps constant ( $\tau$ )



On s'aperçoit qu'au niveau de la concentration sanguine dans un premier temps, l'élimination n'est pas encore terminée alors qu'on rajoute une dose D. On assistera à une augmentation de la concentration = phase d'accumulation. Cette accumulation est affectée par l'élimination ; au bout d'un certain temps, la quantité éliminée va être strictement identique à la quantité administrée du médicament, c'est à dire que la dose administrée compense strictement la quantité éliminée pendant l'intervalle de temps. Quand l'accumulation cesse, on est sur un plateau de concentration = Steady state;  $C_{ss}$  : concentration du steady state.

Ce niveau d'équilibre existe quelque soit la forme d'administration du médicament.





Le temps d'obtention de ce steady state est à peu près de 5 1/2. une forme injectable ne permet pas d'atteindre plus rapidement ce steady state. Dans les formes injectables, on utilise de grosse dose, ce qui permet d'atteindre le plateau de concentration. Pour une même dose, même biodisponibilité, on n'atteint pas plus tôt le C<sub>SS</sub> avec une forme injectable par rapport à une forme orale.

Du schéma 1 on peut tirer 2 types de paramètres :

- Concentration . moyenne
  - . oscillations de concentration - concentration max.
  - concentration min.
- Temps d'obtention du niveau d'équilibre.

### 1.2.2- Concentration du niveau d'équilibre

\* **Concentration plasmatique moyenne**

$$C_{SS} = \frac{F \times D}{V_d \times K_e \times T}$$

- V<sub>d</sub> = Volume de distribution
- K<sub>e</sub> = Constante d'élimination
- F = Biodisponibilité absolue
- D = Dose utilisée - Dose d'entretien
- T = Intervalle de temps entre deux administrations





GASPA

Cette relation montre que :

- la concentration à l'équilibre dépend des paramètres pharmacocinétiques du médicament qui sont des constantes : F, Vd, Ke

$$C_{SS} = \frac{F \times D}{Vd \times Ke \times T}$$

$$T = \tau$$

- la concentration dépend des données de l'administration D, T respectivement dose et rythme d'administration

**Remarque** : FD : Fraction biodisponible de la dose  
Fraction de la dose qui sera influente

On va pouvoir modifier la  $C_{SS}$  en jouant sur les modalités d'administration. En effet, dans certains états, les paramètres pharmacocinétiques des produits qui sont sensés être des constantes vont varier.

Dans ce cas, pour conserver  $C_{SS}$ , on va ajuster en jouant sur la posologie D et le rythme d'administration T.

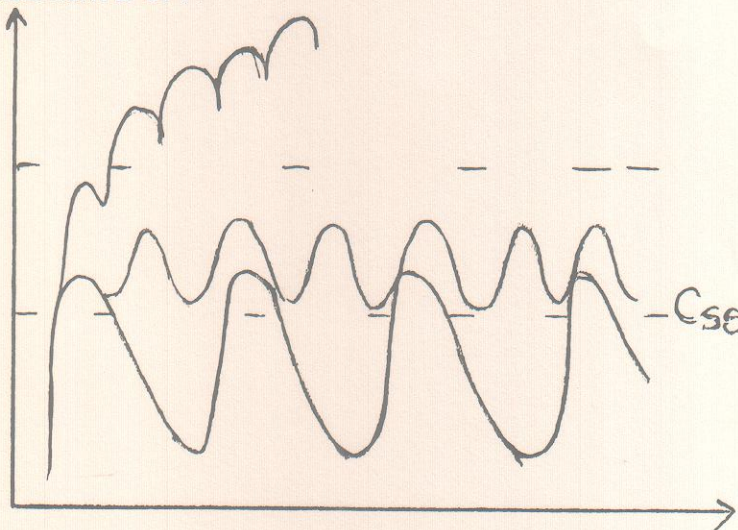
**\* Concentrations plasmatiques extrêmes**

Concentration d'oscillation :  $C_{max}$  et  $C_{min}$

$C_{max}$  : celle de l'administration unique

$C_{min}$  : celle qui intervient juste avant l'administration du médicament

Ces concentrations extrêmes ont des expressions mathématiques, elles font intervenir des paramètres pharmacocinétiques d'une part et d'autre part les paramètres liés à l'administration du médicament D et T.



Dose élevée }  $C_{max} \uparrow$   
 $C_{min} \uparrow$

normale

$T$  élevée } Différence entre  
 $C_{max} - C_{min}$   
élevée

- Plus la dose est élevée, plus les concentrations extrêmes vont être élevées,  $C_{max}$  va être augmentée ainsi que  $C_{min}$ .

- Plus T est élevée, plus la fluctuation sera importante, plus il y aura de différence entre la concentration maximale et la concentration minimale.





**Remarque** : A partir des valeurs des paramètres pharmacocinétiques de l'administration unique, on peut estimer le steady state ainsi que les concentrations extrêmes.

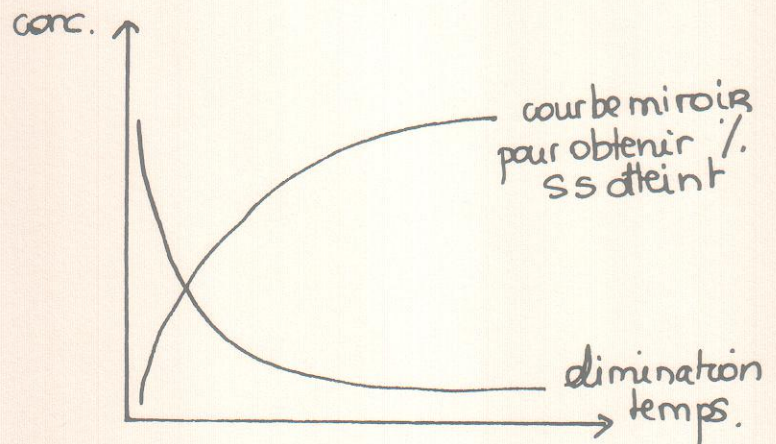
L'essentiel des paramètres de l'administration répétée peut se déduire de l'administration unique SAUF si l'élimination varie (cinétique d'élimination non linéaire).

Si  $k_e$  varie on peut avoir la concentration à l'équilibre, mais on ne pourra jamais estimer la hauteur du niveau d'équilibre c'est à dire : on n'arrivera pas à calculer le moment où on arrive au niveau d'équilibre.

### 1.2.3- Délai d'obtention du niveau d'équilibre

Il peut se déduire de l'élimination

Nbre $t_{1/2}$	% steady state atteint
1	60
2	75
3	87,5
4	93,8
5	96,9
6	98,4
7	99,2
...	



Pour obtenir 99 % du plateau, il faut 7 demi-vies.

Ex. : phénobarbital 3 semaines

De façon pragmatique (pour l'oral de Pharmacie Clinique) il vaut mieux dans l'intérêt de l'utilisation du médicament préconiser les 5 demi-vies, de ce fait on perd 2 points (6ème, 7ème demi-vie) mais on a un gain de temps et on a l'essentiel.

Note de M. FERRY : M. BRAZIER a raison quand il dit 7 demi-vies, mais M. FERRY a aussi raison quand il dit 5 demi-vies.

Ce niveau d'équilibre est atteint au même moment quelque soit la forme d'administration. Le moment d'atteinte de l'équilibre ne peut être estimé convenablement que si on connaît la demi-vie.

Si  $t_{1/2}$  est modifiée (dans le cas d'insuffisance rénale), on ne peut faire l'estimation du délai d'obtention ; il faut le déterminer ou le calculer en estimant la vraie valeur de la  $t_{1/2}$  chez le patient en question.

## 2 - Caractéristiques des paramètres pharmacocinétiques

### 2.1 - Caractéristiques

#### 2.1.1- Constante

Les paramètres pharmacocinétiques sont des constantes,  $t_{1/2}$  apparaît dans les monographies du VIDAL. Ce sont des propriétés constantes immuables non préparées à la notion de variabilité.

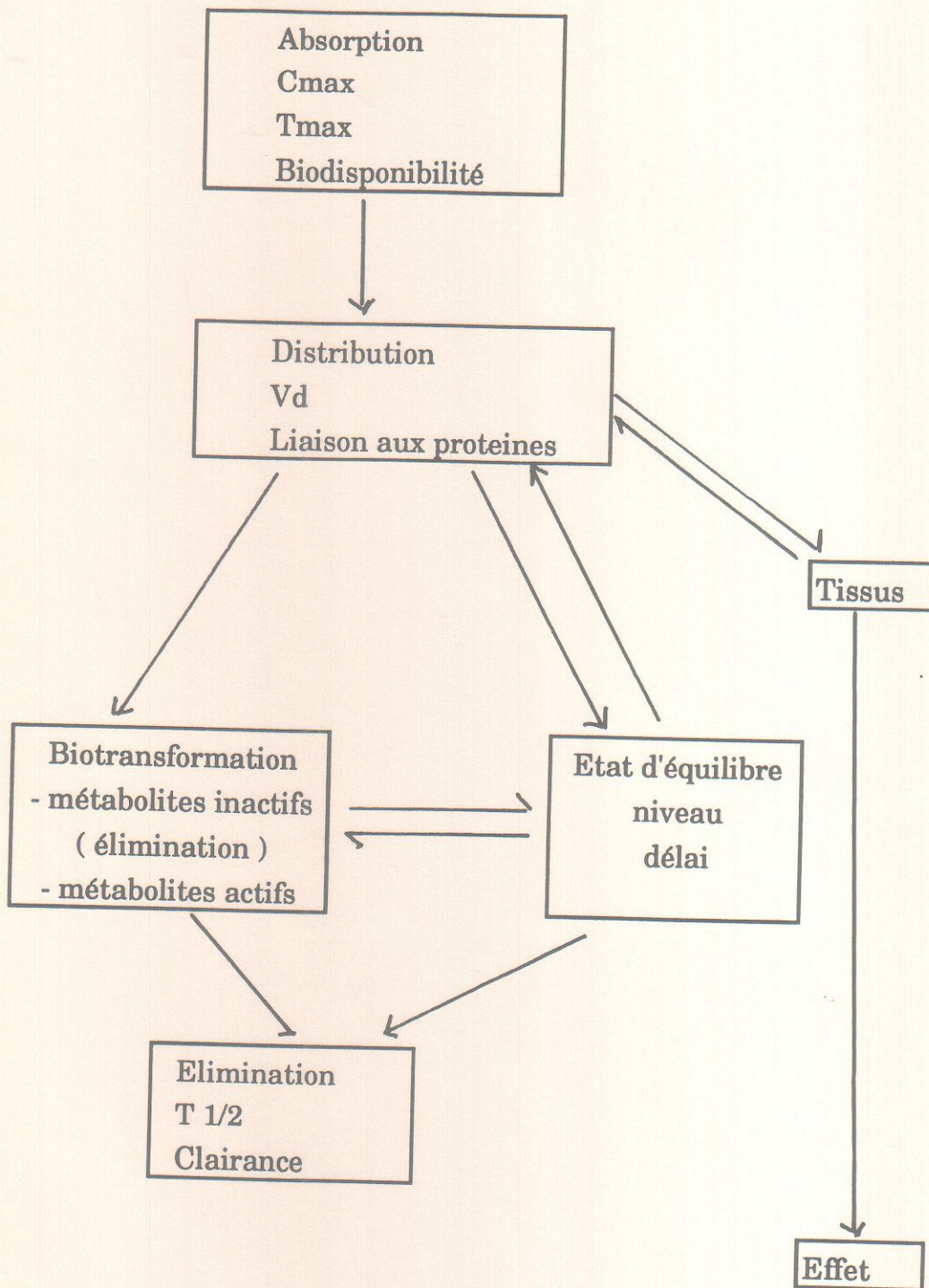
L'ensemble de ces paramètres sont obtenus chez le sujet sain, sur le plan conceptuel cela va de soi, le sujet sain a la caractéristique de l'invariabilité.

#### 2.1.2- Interdépendance et modélisation

Il est difficile de raisonner avec un paramètre isolé, presque tout est interdépendant.

la modification d'un paramètre influe sur d'autres paramètres (d'où les flèches).





Modification des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament.

Problème : A partir du moment où tout est indépendant et où s'ajoute la notion de tissu inaccessible à l'expérimentation, on a tendance à modéliser pour savoir comment joue l'interdépendance, c'est-à-dire savoir le devenir du médicament y compris dans les terrains inaccessibles à l'expérimentation.





## 2.2 - Variabilité

La modification des paramètres pharmacocinétiques entraîne la modification des effets.

### 2.2.1- Notions générales

#### Détermination

On essaie de la prévoir; dans le cadre de la détermination on fait deux approches :

- pharmacocinétique fondamentale chez le sujet sain.

On peut essayer de détecter cette variabilité en déterminant les paramètres pharmacocinétiques en fonction de la dose. (Utilisation d'un panel de doses).

- pharmacocinétique clinique (chez un patient) où on suspecte une modification des paramètres pharmacocinétiques.

Cette dernière peut être faite dans le cadre du développement du médicament (phases II, III) voire la phase I :

Essai chez le sujet malade sans but thérapeutique direct, ou lors de l'utilisation du médicament à partir des déterminations de concentration dans la population de patients.

#### Types

Il en existe 2 :

- variabilité intra-individuelle. Les paramètres pharmacocinétiques peuvent varier chez un même individu

- variabilité inter-individuelle. Les valeurs dans les monographies sont des moyennes.

#### Conséquences

Toute modification des paramètres pharmacocinétiques risquent de modifier d'autres paramètres et risque de modifier la pharmacologie par conséquent.

Ex. : la diminution de la fixation du médicament aux protéines plasmatiques va entraîner une modification de la distribution puisque la fraction libre va augmenter donc Vd aussi.

L'augmentation de Vd va modifier la vitesse d'élimination ; l'ensemble de ces modifications aura comme conséquence une variation de l'activité.

### 2.2.2- Variabilité liée au médicament

Il existe un certain nombre de facteurs influents.

#### \* Facteurs pharmaceutiques

Qui vont agir sur la phase biopharmaceutique et la phase d'absorption.

Ces facteurs sont :

- Matières premières (P.A)

On a noté la variabilité des paramètres pharmacocinétiques en liaison avec les caractéristiques physico-chimiques des molécules. Jouent ici : la taille des particules, la solubilité (ester, sel...), l'état cristallin/amorphe, le degré d'hydratation, de solvatation, le pKa, l'ionisation, la stéréoisomérisation.





G A S P A

Groupement d'Achat des Spécialités Pharmaceutiques et Accessoires

3. rue Bechevelin 91  
69007 LYON  
Tel: 78 58 71 72  
Fax: 78 58 60 00

- Forme pharmaceutique (Formulation galénique)

Les liquides sont les formes les plus biodisponibles, les excipients sont influents également. Quand une firme décide de changer d'excipient, il est demandé une étude supplémentaire de biodisponibilité.

Il existe des formulations particulières qui essaient de modifier l'absorption : Forme à libération retardée, répétée, LP.

\* *Effets*

Les paramètres affectés sont les paramètres d'absorption, dans le cadre de l'interdépendance un certain nombre de paramètres vont être modifiés.

Une diminution de la biodisponibilité va influencer sur la hauteur de la  $C_{SS}$ .





RONEO IV du 08/03/95 - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

RENAUD C.  
ESOAVEL MANDROSO

### 2.2.2 (suite)

\* Facteurs pharmaceutiques

\* Doses (Médicament à cinétique non linéaire)

A dose élevée, il y a saturation d'un mécanisme intervenant dans une phase de la pharmacocinétique, saturation de la biotransformation, de la fixation protéique...

Dans ces conditions, il y a décrochement ; il n'y a plus de réponse linéaire (voir schéma représentant concentrations,  $C_{SS}$  en fonction de la dose. — *obtention d'une courbe.* )

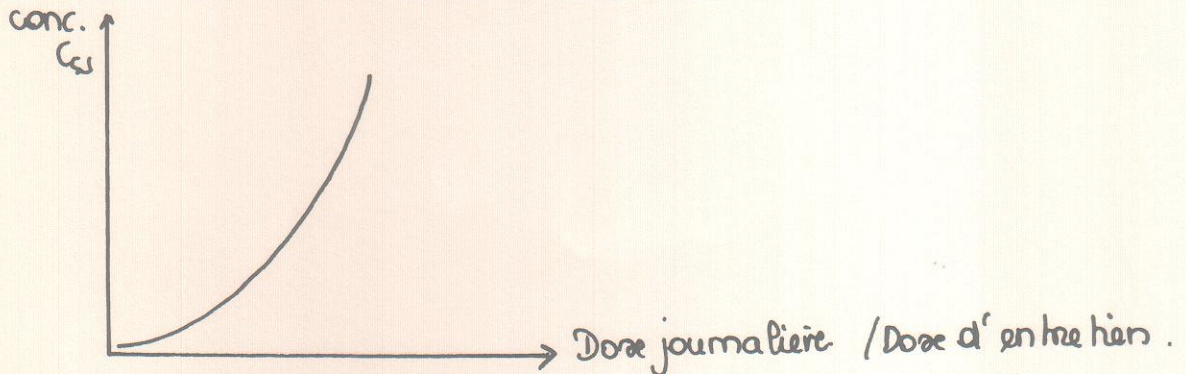
Soit cette concentration augmente plus vite que la dose administrée, soit elle augmente moins vite que la dose administrée.

On parle de cinétique non linéaire, ou cinétique d'ordre 0  $\Rightarrow$  Médicament dose dépendant ou médicament dont la pharmacocinétique est dose dépendant.

Ces médicaments sont en faible nombre 1-2 %, mais on va leur accorder beaucoup d'attention. Ils ont un coefficient thérapeutique défavorable, ils sont difficiles à manier.

Il y a deux cas :

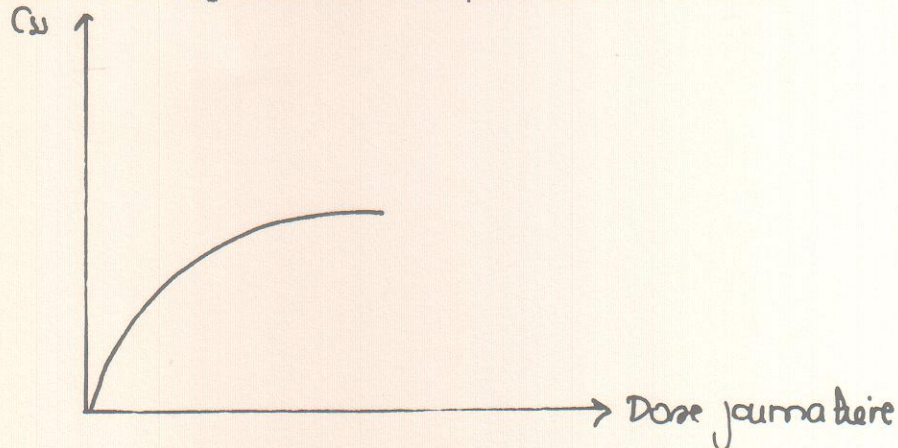
- la concentration augmente plus vite que la dose administrée.



Ceci se retrouve avec les médicaments dont la biotransformation est saturée.

Ex. : Phénytoïne

- La concentration augmente moins vite que la dose administrée.





Médicament qui montre une saturation au niveau de l'absorption digestive par saturation du transport actif ou défaut de solubilisation du P.A., ou augmentation du Vd par saturation de la fixation protéique de ce fait il y a augmentation de la fraction libre.

### Effets - paramètres affectés

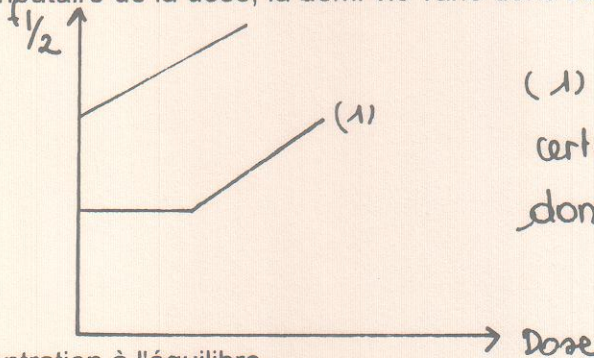
#### - l'élimination

- phénomène qui concerne le médicament qui voit sa concentration augmenter plus vite que la dose administrée. Pour ces médicaments, la courbe de décroissance plasmatique en coordonnées linéaires est une droite. La vitesse d'élimination est constante dans le temps, elle n'est plus proportionnelle à la conc. du médicament.

$$T_{1/2} = \frac{0,5 c}{k_e}$$

c = concentration dans le compartiment central  
ke = constante d'élimination

L'équation montre que t/2 n'est plus une constante, elle va varier selon la concentration, elle même tributaire de la dose, la demi-vie varie donc selon la dose d'où la représentation.



(1) Plateau puis à partir d'une certaine dose, il y a décrochement donc variation de t/2.

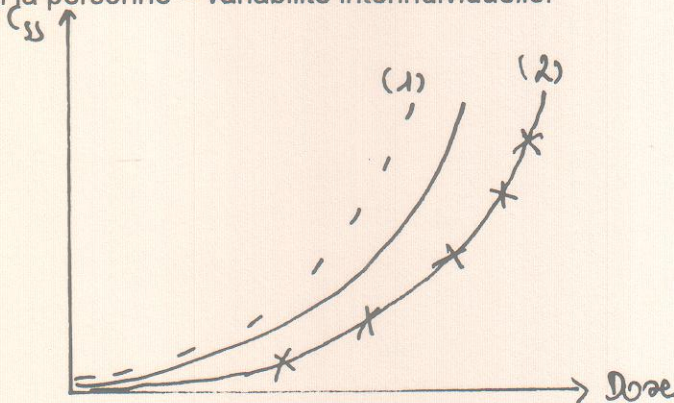
#### - Concentration à l'équilibre

Il y a toujours un plateau mais t/2 varie.

La hauteur du plateau ne pourra pas être estimée par le calcul, de même que le délai d'obtention.

On fera une estimation pour chaque sujet, ceci a conduit à introduire la notion de thérapeutique individualisée, personnalisée.

Le problème est que cette concentration en fonction de la dose journalière qu'elle soit variable c'est une chose, mais elle va varier selon l'individu, le décrochement, la saturation interviennent selon la personne = variabilité interindividuelle.



(1) Variabilité interindividuelle.  
(2) elle.

Cela concrétise la notion d'ajustement de posologie.





### \* Durée d'administration

Tolérance pharmacocinétique biodispositionnelle.  
Un peu de sémantique

Tolérance limite, moyen de parler de l'effet défavorable, toxique chez l'homme.  
Accoutumance: moindre réponse

La tolérance peut être à la fois utilisée pour parler de l'échappement à l'effet favorable ou de phénomène toxique.

Ici, c'est la mise à disposition du médicament qui change. Tolérance pharmacocinétique biodispositionnelle.

Cette tolérance résulte des modifications des phénomènes de résorption, de transport, d'élimination... du P.A. et des métabolites au fil de l'administration médicamenteuse. Ceci entraîne une diminution de la biodisponibilité du médicament. La tolérance est à acquisition relativement lente puisqu'elle nécessite la biosynthèse de *de novo* des enzymes du métabolisme le plus souvent. Ce mécanisme est lié à la biotransformation; auto-induction enzymatique.

Médicaments modèles : phénobarbital, les barbituriques en général, phénytoïne, la Rifampicine.

### Effets - paramètres affectés

La mise à disposition est freinée, se traduit au niveau de la distribution par une diminution des concentrations sanguines en particulier  $C_{SS}$  et la nécessité pour revenir à l'état antérieur d'augmenter les doses = Ajustement posologique pour lutter contre l'échappement thérapeutique.

#### 2.2.3- Variabilité liée au sujet

##### - Facteurs génétiques

Pharmacogénétique, mieux pharmacocinégénétique.

Certaines différences pharmacocinétiques chez les sujets sont d'origine génétique.

##### - Certains états physiologiques

Age, grossesse, allaitement, alimentation, position du corps (position allitée/debout), activité physique, le temps (moment de la journée), la morphologie obèse...

- *états pathologiques divers!*  
Rein - Insuffisance rénale  
Foie - Insuffisance hépatique

d'autres pathologies comme l'insuffisance cardiaque et digestive.

##### - Etats pharmacologiques influençant la pharmacocinétique

= association médicamenteuse pouvant entraîner une interaction médicamenteuse qu'elle influence ou non sur la clinique/

##### - L'environnement (*plus ou moins*)

Utilisation de produits licites (non défendus par la loi) : tabac et alcool.

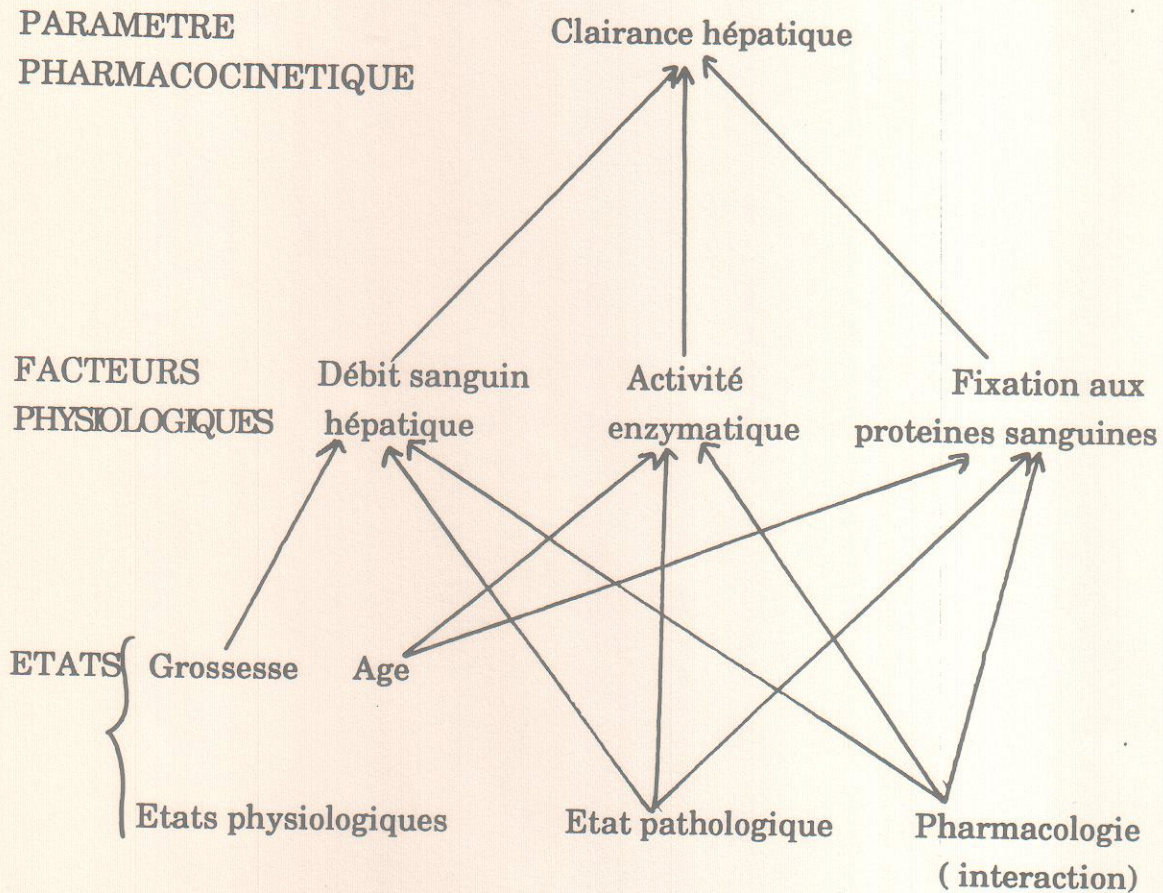
### Effets

Ex. : clairance hépatique





Il y a toujours 2 strates pour l'expression de la modification pharmacocinétique



Etat physiologique, on peut citer l'âge et la grossesse. Ces états vont s'exprimer sur un strate intermédiaire : Facteurs physiologiques qui conditionnent les paramètres pharmacocinétiques. C'est la variation de ces paramètres physiologiques qui vont influencer sur les paramètres pharmacocinétiques, en l'occurrence ici la clairance hépatique.

La femme enceinte a un débit cardiaque châpé, par conséquent le débit hépatique, in fine la clairance hépatique.

L'âge s'exprime surtout sur l'activité enzymatique (immaturité enzymatique du petit enfant) sur la fixation aux protéines plasmatiques. (protéines plasmatiques varient en fonction de l'âge).

## II - EFFET BENEFIQUE DU MEDICAMENT

### 1 - Définition et terminologie

L'effet bénéfique traduit l'action du médicament, est obtenu à 2 moments : présenté en phase I (sectorisation), puis ciblé en phase II (phase pilote). Il est mis en évidence, confirmé au cours de la phase III.





Terminologie : effet favorable, bénéfique, thérapeutique, clinique ou réponse clinique, thérapeutique... normalement on n'utilise pas les termes : effets pharmacodynamiques, pharmacologiques car on cantonne les caractéristiques du médicament à des critères intermédiaires qui ne sont pas les objectifs de la mise en oeuvre de la thérapie.

## 2 - Caractéristiques

### 2.1 - Effet thérapeutique exclusivement

On ne devrait parler d'effet bénéfique que quand il y a l'effet thérapeutique.

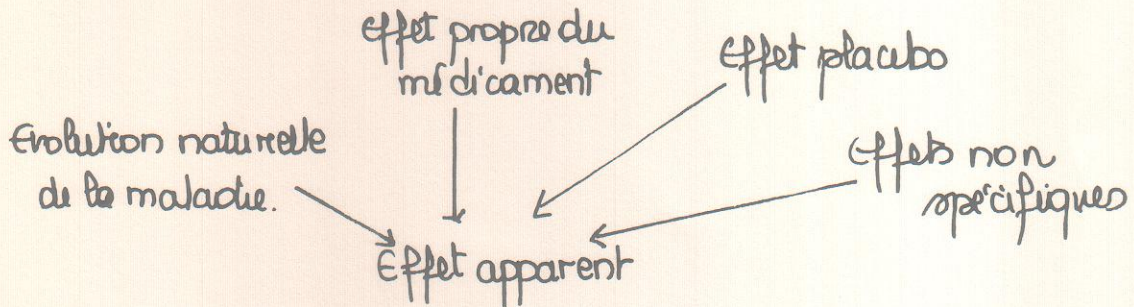
### 2.2 - Effet unique ou non

Le profil du médicament moderne est un médicament ayant une action thérapeutique, s'il y a plusieurs effets, il y a un principal.

### 2.3 - Effet apparent

#### 2.3.1- Contribution à l'effet

L'effet bénéfique visible n'est qu'"apparent" (c'est logique).  
Il existe plusieurs facteurs qui vont influencer sur l'effet qu'on détectera. (cf schéma)



Peut intervenir l'évolution de la maladie. Exemple : guérison qui intervient qu'on utilise ou non un médicament.

#### Effets non spécifiques

- une personne qui a le moral, guérit mieux
- une personne âgée qui est chez elle guérit mieux

#### 2.3.2- Effet placebo

Définition :

- étymologiquement placebo : je plairai  
illustre le fait que c'est un médicament donné au patient pour lui plaire

- autre définition plus scientifique

Effet placebo = toute réponse de l'organisme à des facteurs non pharmacologiques (les 2) = psychophysiologique à une médication ou à un produit qui est administré(e) dans le but de traiter.

*C'est une réponse physiologique ou psychologique*

#### Mécanisme d'action

A l'origine il y a des facteurs psychologiques, souvent liés aux conditions d'administration du médicament.





Cela ne suffit pas, en effet l'effet psychologique → effet physiologique → in fine un effet thérapeutique.

Il y a intervention de neuropeptides, endorphine, enképhaline, ce type de substance a été démontré chaque fois qu'il existe un effet placebo analgésique.

Mais c'est la seule fois où on a mis en évidence ces substances. On pense qu'il y a d'autres neurotransmetteurs qu'on n'a pas su détecter.

### Médicaments concernés

On parle plus de produit que de médicament.

L'effet placebo peut concerner des substances inertes, mais peut concerner des produits pharmacologiquement actifs.

Effet placebo : effet inattendu, indépendant de la propriété pharmacologique du médicament.

### Manifestations

Elles sont diverses, peuvent être importantes.

Il peut y avoir une modification subjective, disparition de la douleur, modification de ECG, EEG, des sécrétions endocriniennes, de la formule sanguine par effet placebo.

### Expression et fréquence

On considère que presque dans toutes les thérapeutiques il y a un effet placebo.

Plus la maladie a un caractère fonctionnel, plus l'effet placebo est important, plus il contribuera à la réussite thérapeutique.

Au niveau des patients, tous les individus ne réagissent pas de la même façon au placebo.

On classe les patients en :  
- placebo répondeur  
- placebo non répondeur

Mais il n'existe pas de tests psychométriques permettant une prévision de ce type de réaction. Dans la catégorie des placebo répondeurs entrent des patients susceptibles, impressionnables, anxieux, des personnes confiantes en leur médecin.

Au contraire, les personnes un peu critiques, revendicatrices n'ayant pas confiance en leur médecin étaient placebo non répondeurs voire nocebo répondeurs. (effet défavorable apporté par un médicament).

nocebo = je nuirai.





RONEO IV - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

ESOAVELOMANDROSO  
RENAUD C.

### 3 - Variabilité de la réponse thérapeutique

#### 3.1 - Expression

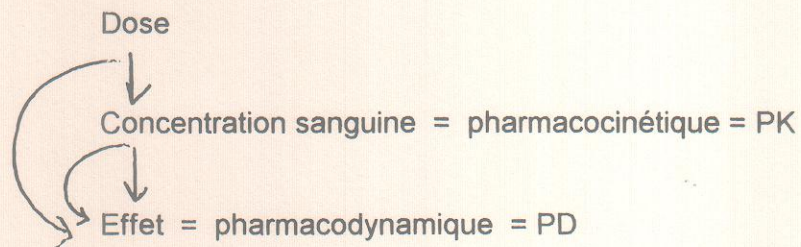
Il peut y avoir de bons et de mauvais répondeurs, l'effet bénéfique est plus ou moins exprimé selon le patient, et même certains sont réfractaires à certaines thérapeutiques. L'évaluation est restrictive car elle ne prend en compte que les effets moyens, les valeurs extrêmes seront détectées lors des essais.

#### 3.2 - Origine

##### 3.2.1 - Sujet

On tient compte de 4 états : - génétique  
- physiologique  
- pathologique  
- pharmacologique

Schéma résumé :



Comme on mesure que l'effet dû à une certaine concentration correcte, standard, on tient compte de l'expression de cette concentration qui varie.  
Mais, plus en avant, on peut considérer la variation du segment PK dose-concentration.

##### 3.2.2- Utilisation du médicament

Deux aspects :

- **dose** : le plus souvent dose dépendant : c'est la base de la thérapeutique
- **durée d'administration** : il existe une tolérance au médicament au fil du temps d'où un échappement qui se manifeste par une diminution de l'effet avec les mêmes posologies.

Cette tolérance est liée à deux sortes de mécanismes :

- \* au niveau du **récepteur** qui est moins sensible au fil du temps et donc atténue la réponse.
- \* au niveau de l'**homéostasie** : le médicament bouleverse l'ensemble physiologique de l'organisme (Ex. : diurétique), sa réaction normale compense ces modifications artificielles d'où une diminution de l'activité du médicament.





## 4 - Catégories de médicaments sur le plan de l'effet bénéfique

C'est l'objectif de la pharmacie clinique que de catégoriser les médicaments.

### 4.1 - Médicaments "validés"

Médicaments qui ont été évalués et leur évaluation a conduit à une reconnaissance sous forme d'AMM.

Il existe deux formes d'AMM :

- normale, qui résulte d'une évaluation classique avec un dossier clinique
- procédure aménagée, l'évaluation clinique est faible, ou pas réalisée mais possédant, une AMM aménagée ; c'est la cas
  - \* des médicaments génériques
  - \* des médicaments d'automédication (aspirine)

### 4.2 - Médicaments "non validés"

Il en existe deux sortes :

- Médicaments sans AMM : médicaments mis à disposition sous forme de spécialités pharmaceutiques → phytothérapie (plante en sachets)  
→ sirop du formulaire national, produit de la pharmacopée (sirop)

La majorité d'entre eux ne sont jamais validés.

- Médicaments avec AMM considérés comme "non validés"

- \* Médicaments bénéficiant de procédure aménagée, mais pas démontrés actifs.  
On les reconnaît dans l'AMM, dans la monographie du VIDAL à la rubrique "médicaments thérapeutiques" il existe une mention restrictive : utilisée dans...  
proposée dans...

Il n'y a pas d'indication pleine et entière → pas de la validation dans l'indication  
Ex. : spécialité ancienne, homéo, phyto.

- \* Médicaments ayant une AMM, des effets bénéfiques mais étant utilisé dans une autre indication. Donc le médicament est valide mais son utilisation est invalide : c'est le problème de la prescription médicamenteuse.

### 4.3 - Médicaments non validés

Les thérapeutiques dite parallèles.

Il est important de les restituer dans le cadre de l'effet.

#### **4.3.1- Définition**

Terminologie : Thérapeutique diversifiée = thérapeutique différente

Problème non neutre car masque une volonté de biaiser.

Toutes ces terminologies sont opposées à la thérapeutique traditionnelle, que l'on dénonce.

C'est une thérapeutique douce sur le plan : - de l'effet  
- de la position par rapport à la thérapeutique dure  
ou thérapeutique conventionnelle









G A S P A

### - Difficultés

- **Difficultés administratives** → liées au fait que les pouvoirs publics n'ont jamais imposé l'évaluation de ces techniques → défaut d'administration dans le cadre d'une imposition pour obtenir un label.

- **Difficultés scientifiques et techniques :**

\* *Produit* : définition de la plante médicinale, origine ? composition chimique variable suivant le lieu de culture ? Tests sous forme de tisanes, de gélules ?  
La plupart sont des produits composite, d'où des potentialités variables.

\* *Population* : problème d'ordre qualitatif, cette thérapeutique s'adresse à des maladies psychosomatiques d'où un problème de diagnostic et de recrutement d'une population homogène standard.  
Difficulté d'objectiver de grands effectifs (mondiaux).

### - Critère de jugement

Pathologie floue d'où une difficulté à définir un critère de jugement valable.

L'investigateur choisit les patients. Pour s'engager dans ce type d'évaluation, les essais manquent d'acteurs.

Difficultés structurelle et économique, essai difficile car multicentrique → lourd  
→ coûteux

Problème de prise en charge car le promoteur est en général une firme qui est retissante à évaluer l'essai :  
• par manque de savoir faire  
• le produit n'est pas brevetable

Souvent, il y a un cumul de la mauvaise prise en charge de l'investigateur :  
hôpital : manque d'intérêt  
ville : 2 problèmes : - pas de savoir faire  
- essai multicentrique → coordination impossible

### 4.3.3- Résultats de l'évaluation

#### - Résultats

- Beaucoup d'essais sont non réalisés, l'évaluation attend.
- Lors de l'évaluation les résultats sont négatifs
- Si l'évaluation est conduite selon une méthodologie adaptée et irréprochable, le résultat sera négatif quelle que soit la thérapeutique envisagée.

Si le résultat est positif → la méthode aura été démontrée biaisée.

- Exploitation rationnelle des résultats

\* Sur les thérapeutiques :

- efficacité : nulle ou tout au moins pas démontrées efficaces
- utilité : une thérapeutique non efficace peut toujours l'être : effet placebo → connotation suggestive.

\* Sur l'essai : la méthodologie de l'évaluation clinique standard scientifique est mal adaptée, il semble que ce soit dû à la faible activité des thérapeutiques d'où une réflexion méthodologique est à mener dans ce domaine.





RONEO IV du 13/03/95 - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

BOYER Sandrine  
PAILLOUD Fabienne

- L'exploitation détournée : à refuser

• Exclure le refus d'évaluation :

-> le refus au titre de la tradition : l'utilisation dans le quotidien depuis des centaines d'années est censée constituer une preuve -> à rejeter.

-> le refus d'innocuité : "Ces thérapeutiques sont inoffensives, alors pourquoi les évaluer ?" -> à rejeter.

-> le refus au titre de l'inadéquation du type d'évaluation proposée :

Ex. : l'homéopathie refuse l'essai comparatif contrôlé car la technique thérapeutique est personnalisée :

↳ moyenne et sélection des essais inapplicables.

• Les fausses démonstrations :

-> les faux essais ou pseudo-essais : Ce sont des essais de pharmacologie chez l'homme ou l'animal à méthodologie contestable ; souvent sans groupe de comparaison ou avec, mais sans la puissance adaptée.

-> l'expérience praticienne : elle ne peut pas servir à évaluer un médicament car "hors cadre technique".

• Les solutions de substitutions (les fausses preuves) :

-> Intérêt du public :

-> la reconnaissance par les pouvoirs publics et les institutions.

-> la reconnaissance de certains produits (phytothérapie, homéopathie) **sous forme de spécialités pharmaceutiques** : Ils ont tous des labels d'AMM, *Fausse preuves*  
*car* impasse sur l'évaluation clinique (AMM à indication restrictive.)

-> Inscription des médicaments à la Pharmacopée : But : un médicament est inscrit à la Pharmacopée pour le rendre pharmaceutique et le classer dans le monopole. (Cela évite la vente dans les grandes surfaces).

-> Remboursement par la sécurité sociale : les médicaments de confort ne sont pas remboursés (car non évalués et pas de preuve d'activité) mais quelquefois remboursement par la Sécurité Sociale. Ex. : cas des produits homéopathiques.

↳ fausse preuve d'activité.

-> Organisation d'enseignement universitaire, consultation en hôpitaux (homéopathie, acupuncture, phytothérapie...)

↳ fausses preuves, ce n'est pas parce que c'est enseigné à la faculté que c'est vrai !!!





### III - EFFETS INDESIRABLES

#### 1 - Définition et terminologie

##### 1.1 - Définition

Il s'agit de toute(s) modification(s) nocive(s) des fonctions anatomiques, physiologiques ou métaboliques, qui se révèle(nt) par des signes physiques et par des modifications biologiques concomitantes à l'utilisation du médicament dans des conditions normales (dans une indication correcte et à la posologie recommandée).

##### 1.2 - Terminologie

- Terme à utiliser : effets indésirables
- Terme à proscrire : effets latéraux, effets non recherchés, effets secondaires, effets toxiques, effets latéraux : car il peut y avoir des effets latéraux bénéfiques.  
effets secondaires : même chose.  
effets toxiques : ce terme ne répond pas à la définition, car ces effets apparaissent pour des doses supérieures à celles utilisées en thérapeutique.

Les effets indésirables peuvent être des effets **prévus** ou **imprévus**.

#### 2 - Caractéristiques et catégories des effets indésirables

##### 2.1 - Effet indésirable attendu

###### **a/ Définition et détection**

- Ces effets se produisent à tous les coups. De ce fait, ils sont identifiés dès les premières études du médicament.
- Lors de la commercialisation, on tient compte de ces effets au niveau de la dose et du rythme d'administration afin de les éviter au maximum.
- Leur fréquence est importante : de 100 %, à la fréquence de 1 sur 500.

###### **b/ Expression et manifestation de ces effets**

On classe ces effets suivant leur fréquence d'apparition :

**1er : les effets cutanés** : démangeaisons localisées ou généralisées, syndrome de Lyell, hyperpigmentation (avec les contraceptifs oraux), dépigmentation.

**2ème : les effets indésirables généraux** : mal de tête, fièvre d'origine médicamenteuse, fatigue.

**3ème : les troubles digestifs** : nausées, vomissements, diarrhées, constipation, saignements digestifs.

###### **c/ Origine de l'effet**

- L'effet indésirable peut être lié à l'effet pharmacodynamique du médicament :  
Ex. : un anticoagulant risque de déclencher des hémorragies.





G A S P A

• L'effet indésirable peut être lié rattaché à un effet pharmacodynamique secondaire, accessoire :

Ex : les atropiniques utilisés comme antisécrétoires entraînent une hypertension oculaire chez les patients atteints de glaucome, <sup>ou</sup> une rétention urinaire chez ceux atteints de pathologies prostatiques

### d/ Caractéristiques

#### \* Dépendance

- > Sujet : l'effet n'est pas dépendant du sujet.
- > Dose : l'effet indésirable est dose dépendant
- > Le temps et la durée d'exposition : dépendance ou non
  - . l'effet indésirable peut être présent pendant toute la durée du traitement
  - . l'effet indésirable peut être précoce et disparaître
- Ex : hypotonie musculaire en début de traitement par les sels de lithium
- . l'effet indésirable peut être tardif (Ex : pour traitement au long cours)

#### \* Gravité

Les effets indésirables peuvent être classés en plusieurs catégories selon leur gravité :

- ① *Troubles mineurs* : troubles réversibles qui ne réclament aucun traitement ni une hospitalisation.
- ② *Troubles modérés* : troubles réversibles. Ils demandent un traitement correctif voire une prolongation d'hospitalisation.
- ③ *Troubles graves* : ils mettent en danger la vie du malade. Ils exigent une hospitalisation et peuvent laisser des séquelles.
- ④ *Troubles mortels* : dans les effets indésirables attendus, seul les deux premiers troubles interviennent.

La gravité est une notion subjective.

Un trouble mineur pour une personne peut être perçu comme un trouble modéré par une autre personne.

#### \* Réalité

Effet indésirable peut être réel ou non réel. En effet, l'effet indésirable n'est parfois qu'apparent et peut être lié avec un effet nocebo (nocere signifie nuire en latin). Cet effet s'observe avec des substances inertes ou avec des médicaments actifs qui vont se manifester par une résistance au traitement ou par des effets indésirables.

#### \* Fréquence

Fréquence importante : de 100 % à une fréquence de 1/500.

**FIN DU COURS DU 13/03/95**





105

G A S P A

RONEO IV du 14/03/95 - 8 h - 10 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

BOYER Sandrine  
PAILLOUD Fabienne

## 2.2 - Effet indésirable inattendu

### a/ Définition et détection

A côté des effets indésirables attendus détectés pendant l'évaluation, le médicament est susceptible d'entraîner aussi des effets inattendus malgré de bonnes conditions d'utilisation. Ces effets apparaissent fortuitement chez certains malades à la fréquence de 1 pour 1 000, 1/10 000, 1/50 000...

Ces effets sont quantifiés, expliqués par la pharmacovigilance.

### b/ Manifestation et expression

On les regroupe en plusieurs catégories :

- éruptions cutanées
- destruction des cellules sanguines
- atteinte hépatique
- atteinte rénale

### c/ Origine de l'effet

Ces effets ont deux origines :

→ **l'allergie** : le médicament se comporte comme un agent sensibilisant qui va entraîner une réponse ou une mémorisation immunitaire chez certains patients

→ réaction allergique ou réaction d'hypersensibilité non allergique au médicament.

→ **particularité pharmacocinétique ou pharmacodynamique** : Cette origine explique la survenue d'une manifestation de type effets indésirables chez certains sujets qui n'existe pas chez d'autres personnes qui n'ont pas cette particularité.

Ces effets indésirables ont tendance à s'expliquer au cours de la meilleure connaissance du médicament et donc à ne plus être imprévus.

### d/ Caractéristiques

#### \* Dépendance

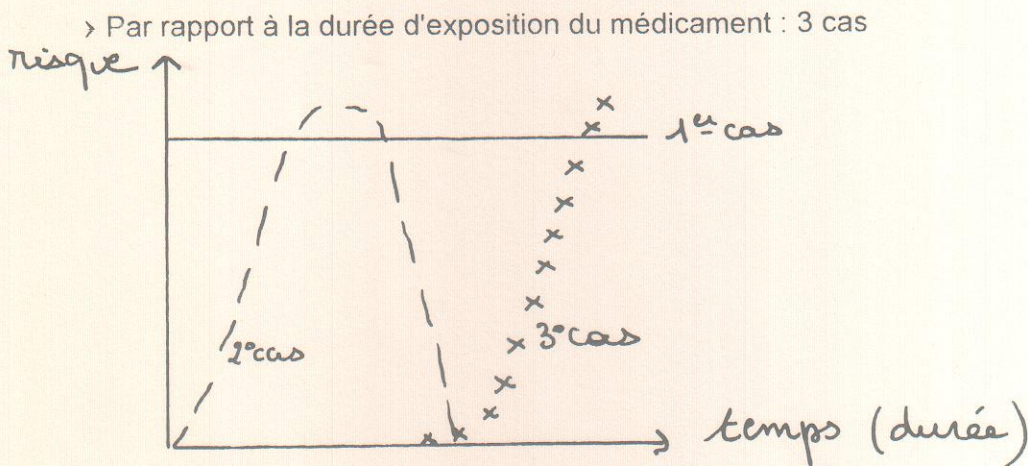
→ Par rapport au sujet : ces effets sont dépendants du sujet. Ils ne surviennent que chez certains sujets. (Différence avec les EI attendus).

→ Par rapport à la dose : ils sont soit dose-dépendant, soit dose indépendant (en particulier avec des doses faibles)





G A S P A



1ère situation : (trait plein)

le risque est **indifférent** à la durée d'exposition

2ème situation : (pointillé)

le risque est majoré au début du traitement.

C'est le cas des EI d'origine allergique de type anaphylactique.

3ème situation : (croix)

le risque intervient après une longue durée d'exposition

Ex. : la clométacine DUPERAN® entraînait des atteintes hépatiques qui étaient liées au fait que l'effet était dépendant de la durée du traitement.

↳ on va donc empêcher cet effet en limitant la durée du traitement.

### \* **Gravité**

Ces EI sont de type EI graves ou mortels.

Ex. : accident de la lignée sanguine (agranulocytose, anémie hémolytique).

choc anaphylactique d'origine allergique

hépatite

atteinte rénale

### \* **Réalité**

Ces effets sont réels. Il n'y a pas d'effets nocebos.

### \* **Fréquence**

La fréquence est d'apparition faible ce qui est favorable car ces effets sont graves et ce qui explique leur difficulté de détection.

Fréquence de 1/1 000, 1/10 000, 1/50 000...

**FIN DU CHAPITRE**





# INDICATION THERAPEUTIQUE

## I - DONNEES GENERALES

### 1 - Définition

#### 1.1- Définition

L'indication thérapeutique correspond à la pathologie ou aux symptômes ou aux facteurs de risque (soigner un hypertendu c'est soigner un facteur de risque et non une pathologie) qui sont les cibles du médicament c'est-à-dire cibles sur lesquelles le médicament a montré un effet favorable.

La cible est déterminée par la mise en oeuvre de critères d'exclusion et d'inclusion de la population exposée au médicament.

#### 1.2- Nature

On parle de nature d'indications qu'on range en familles.

Ex. : dans l'anesthésie, on a :

- anesthésie générale
- anesthésie d'infiltration
- anesthésie de conduction
- anesthésie locale
- anesthésie loco-régionale
- anesthésie rachidienne
- prémédication, etc...

#### 1.3- Type

Il y a plusieurs types d'indications :

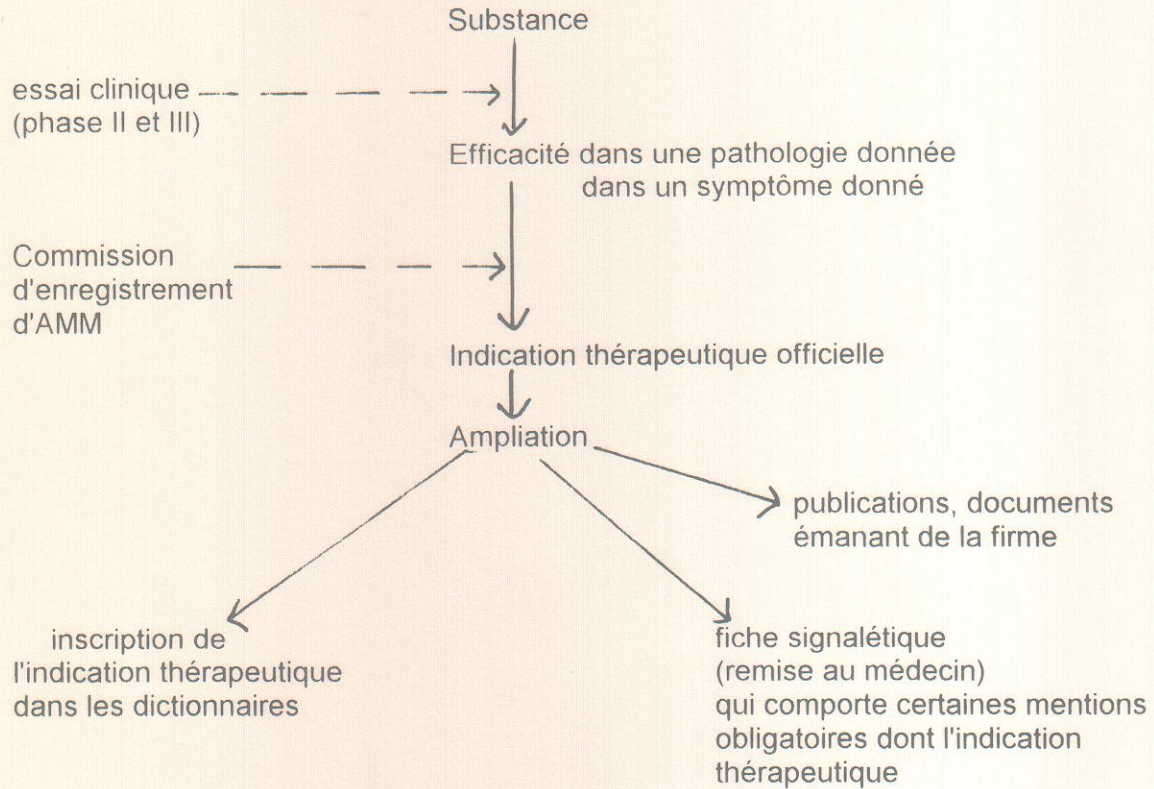
- curatif
- préventif
- adjuvant
- symptomatique
- traitement d'appoint
- traitement palliatif
- traitement substitutif
- exploration fonctionnelle





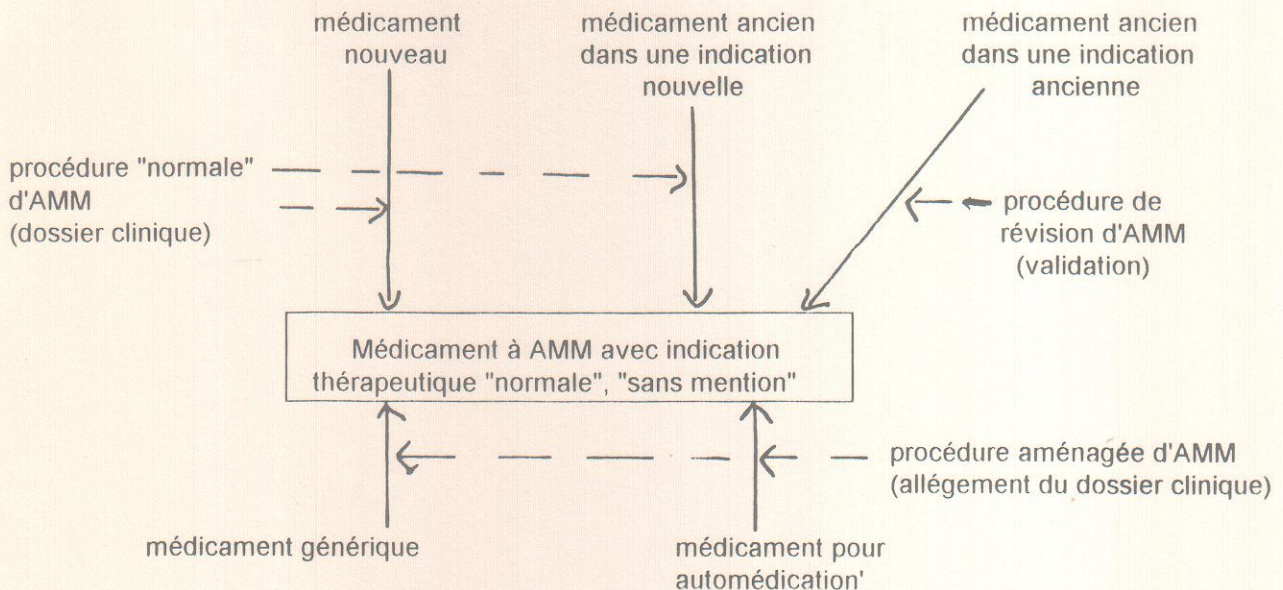
## 2 - Détermination

### 2.1- Techniques et catégories de médicament



**Commentaire :** Un produit est testé dans une pathologie, si l'évaluation montre un effet favorable (efficacité et faible toxicité) le médicament est reconnu comme une indication dans la pathologie traitée, par la commission d'AMM. Cette indication prend une valeur officielle traduite dans l'ampliation de l'AMM.

A partir de cette ampliation, sera décrite l'indication thérapeutique, qui sera alors notée dans le VIDAL et sur la fiche signalétique du médicament.







→ Cas de la procédure "normale" d'AMM :

Ce type d'AMM est acquis par le médicament nouveau et par le médicament ancien dans une indication nouvelle.  
dossier clinique obligatoire.

→ Cas de la procédure de révision d'AMM :

Concerne le médicament ancien dans une indication ancienne. C'est l'opération de validation.

→ Cas de la procédure aménagée d'AMM

Concerne les médicaments génériques et les médicaments pour automédication.  
allègement du dossier clinique.

## 2.2- Expression

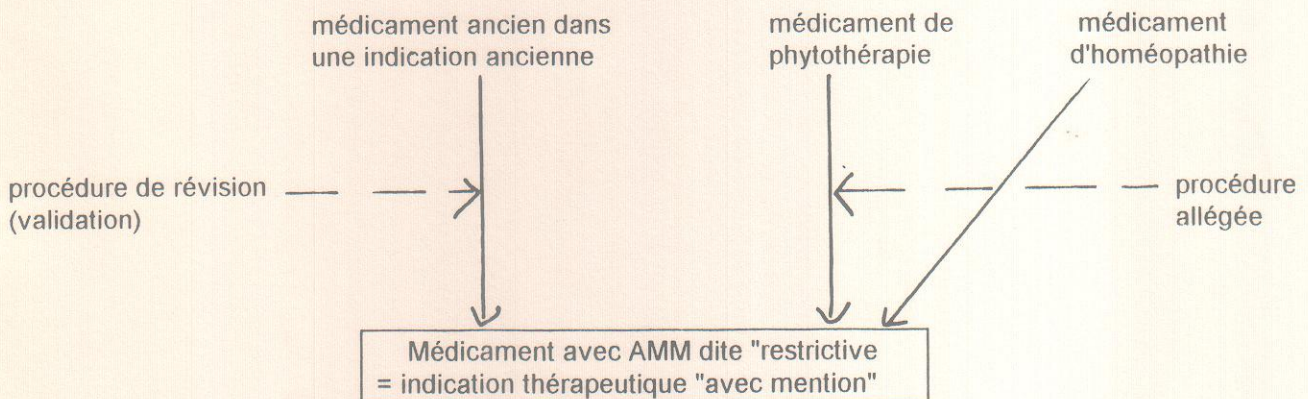
Elle s'exprime par une mention d'une pathologie, d'un risque, d'un symptôme ; cette mention étant portée directement sans note particulière.

Ex. : si pour un médicament donné, il est noté "hypertension": l'indication est pleine et entière sans restriction. Le médicament peut être considéré évalué, validé avec les exigences les plus formelles du moment.

## II - CAS PARTICULIERS

### 1 - Indication thérapeutique avec restriction

#### 1.1- Technique de détermination et catégories de médicaments



Trois catégories de médicaments sont concernés :

→ Médicament ancien dans une indication ancienne : Ces médicaments vont entrer dans une procédure de révision c'est-à-dire de validation et si le médicament ne remplit plus les critères, les exigences du moment, il sera disqualifié *d'où 2 cas :*

Deux cas :

1er cas : soit le médicament sera supprimé : on lui retire son AMM, il n'est plus commercialisé.

2e cas : soit le médicament conserve son AMM mais avec une restriction qui va s'exprimer au niveau de son indication thérapeutique.





→ Cas des médicaments de phytothérapie et d'homéopathie qui se présente sous forme de spécialités thérapeutiques : ils vont entrer dans une procédure d'AMM de type allégé → dossier clinique réduit. Ils restent non évalués.

## 1.2- Expression

La restriction est exprimée au niveau de la mention de l'indication : c'est une mention restrictive de deux types :

- "**proposé dans...**" : les médicaments ayant leur indication affectée de cette mention ont eu l'AMM à procédure aménagée. Leur évaluation reste à faire. Cette évaluation n'est pas faite pour des raisons historiques (médicament ancien), ou par une volonté politique, surtout parce qu'il faudrait beaucoup d'investissements.

**Mais**, on considère que si cette évaluation était faite dans les conditions rigoureuses, il est probable que cette évaluation montrerait une activité.

Ces médicaments sont probablement efficaces. Ils ont une activité modérée non démontrée.

- "**utilisé comme...**" ou "**utilisé dans...en l'absence d'activité spécifique actuellement démontrée**" : Concerne les médicaments dont l'activité n'est pas évaluée. Si on faisait l'évaluation, il est probable que cette évaluation ne permettrait pas de démontrer une activité. Ces médicaments sont probablement des placebos.

Cas des médicaments de confort qui ne sont pas remboursés ou qui font l'objet de tentative de déremboursement.

Ex. : SERMION® (nicergoline) proposé pour les troubles de l'attention et de mémoire et dans les troubles rétinien d'origine vasculaire, dans les pathologies de l'oreille interne d'origine ischémique.

Lorsque ce médicament est passé en validation, aucune efficacité n'a été démontrée dans les indications thérapeutiques citées.

La logique voudrait que l'on supprime le SERMION, mais du fait des gros investissements et pour préserver l'industrie pharmaceutique française, on a conservé le SERMION sur le marché et on a rajouté une indication thérapeutique "avec mention".

## 2 - Indication thérapeutique "sans AMM"

Ces médicaments vont cependant être utilisés dans une indication précise :

→ Cas des médicaments orphelins :

Ce sont des médicaments importés ou fabriqués → solution semi-étatique de type pharmacie centrale.

→ Cas des médicaments en instance de label

→ Cas des médicaments fabriqués en série par une pharmacie hospitalière

Solution : l'Agence du médicament accorde une AMM temporaire = ATU (autorisation temporaire d'utilisation).

Certains ne possèdent ni AMM, ni ATU :

Cas des médicaments fabriqués par des façonniers = médicaments SLF. Ils échappent à toute évaluation.





# POSOLOGIE

## I - DONNEES GENERALES

### 1 - Définition et expression

#### Définition

Le terme posologie recouvre théoriquement :

- 1 - la dose unitaire
- 2 - le rythme d'administration
- 3 - le moment de la prise dans la journée
- 4 - la durée du traitement

Cependant, dans le cadre de l'enseignement, on se limitera aux deux premières données.

Ex. : comprimé à 10 mg 3 fois par jour

#### Expression :

On parle de posologie :    standard  
   collective  
   à dose fixe  
   usuelle

Cette posologie est non individualisée.

#### 1.1- Dose unitaire : en mg ou g

Elle exprime la puissance du médicament. Puissance  $\neq$  activité.

Ex. : un médicament actif de l'ordre du mg n'est pas plus actif de l'ordre du g mais plus puissant.

Elle a soit une base absolue, soit une base relative.

#### 1.2- Rythme d'administration

Il est défini par  $\tau$  (prononcé taux)

$\tau$  = intervalle de temps entre deux administrations

si  $\tau$  est grand : on a un petit rythme d'administration

si  $\tau$  est petit : on a un grand rythme d'administration

#### 1.3- Interdépendance entre dose unitaire et rythme

• Si on a une dose unitaire fixe et si on utilise un intervalle d'administration ( $\tau$ ) trop court, on aura un effet toxique.

Si dose unitaire fixe et  $\tau$  trop long, on aura une inefficacité.

• Si on augmente la dose : il va falloir augmenter  $\tau$  c'est à dire diminuer le rythme avec une limite pour un  $\tau$  maximum contribuant à des fluctuations qui risquent de ne pas être supportées.

• Si on diminue la dose : il faut diminuer  $\tau$  c'est-à-dire augmenter le rythme d'administration





## 2 - Détermination

Elle se fait de deux façons :

### 2.1- Données pharmacocinétiques

Elles sont déterminées en phase I.

On les utilise pour calculer une posologie rationnelle et surtout pour déterminer le rythme d'administration.

Elles permettent de déterminer la fourchette d'inefficacité et de tolérance.

### 2.2- Données cliniques

Elles sont déterminées en phase II et III.

Phase II : détermination de la posologie optimale = meilleur effet avec le minimum d'effets indésirables.

Phase III : confirmation de cette posologie qui sera finalement validé par l'AMM.

## 3 - Caractéristiques

### 3.1- Relation posologie - pharmacocinétique

#### 3.1.1 - Données

En règle générale, un médicament doit être administré toute les une demi-vie c'est-à-dire que la demi-vie sert à déterminer le rythme d'administration. Cette donnée est finalement possible dans certaines conditions de valeurs de la demi-vie c'est-à-dire pour une demi-vie comprise entre 6 h et 24 h.

Si la 1/2 vie = 6 h : 4 prises/jour

Si la 1/2 vie = 12 h : 2 prises/jour

Si la 1/2 vie = 24 h : 1 prise/jour

### LES LIMITES

\* **Si la demi-vie < 6 h** : cela conduirait à une administration très fréquente du médicament non compatible avec l'organisation de vie du patient d'où il existe des solutions :

→ Utilisation de perfusion : l'administration est continue. Inconvénient : possible qu'en milieu hospitalier.

→ Diminution du nombre de prise en jouant sur la forme galénique :  
forme à action prolongée  
forme surdosée

\* **Si la demi-vie > 24 h** : Dans ce cas, on va jouer sur l'interdépendance dose unitaire/rythme d'administration. On organise toujours des posologies sur la base d'un jour.  
Ex. : Médicament à demi-vie de 36 h. En sachant que 1/3 s'élimine toutes les 24 h → on va donner le médicament une fois par jour mais seulement avec la dose qui s'élimine toute les 24 h → on va donc diminuer la dose.





GASPA

RONEO IV du 15/03/95 - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

BOYER Sandrine  
PAILLOUD Fabienne

### 3.1.2 - Variabilité des données

- Sujet (cf cours précédent)
- Temps (cf cours précédent)

## 3.2- Relation dose-effet

### 3.2.1 - Données

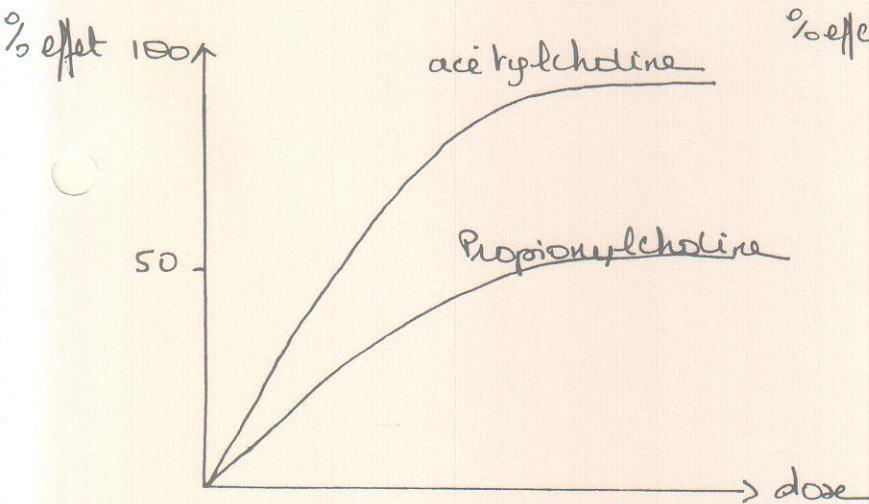
#### \* Relation dose/effet favorable

Déterminée essentiellement au cours de la phase II.  
Il y a deux catégories de médicaments :

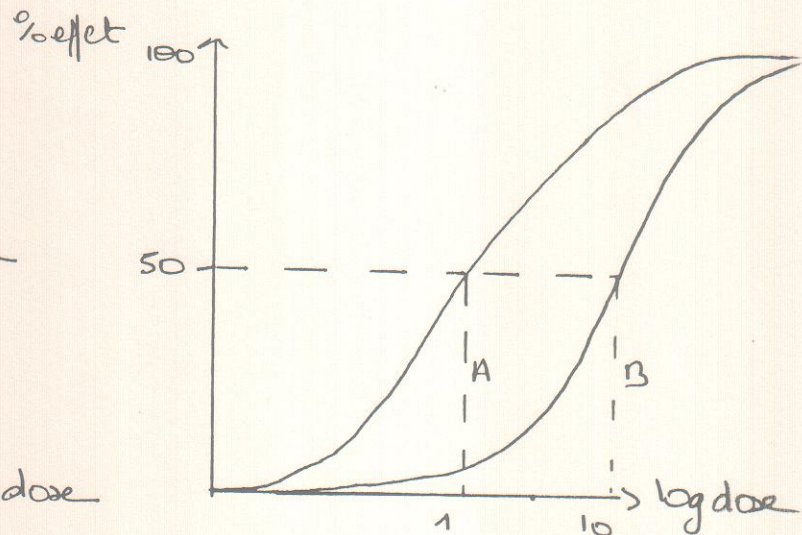
- **Relation "tout ou rien"** : il y a un seuil d'effet et le mécanisme d'action est particulier : le plus souvent l'effet est indirect.

Ex. : Médicaments qui n'agissent pas sur l'organisme lui-même.  
Antibiotiques - Antiparasitaires - cytostatiques

- **Relation "continue"** : il y a une dose dépendance qui prend l'aspect d'une courbe effet/dose



la courbe est de type asymptotique



course de type sigmoïdale

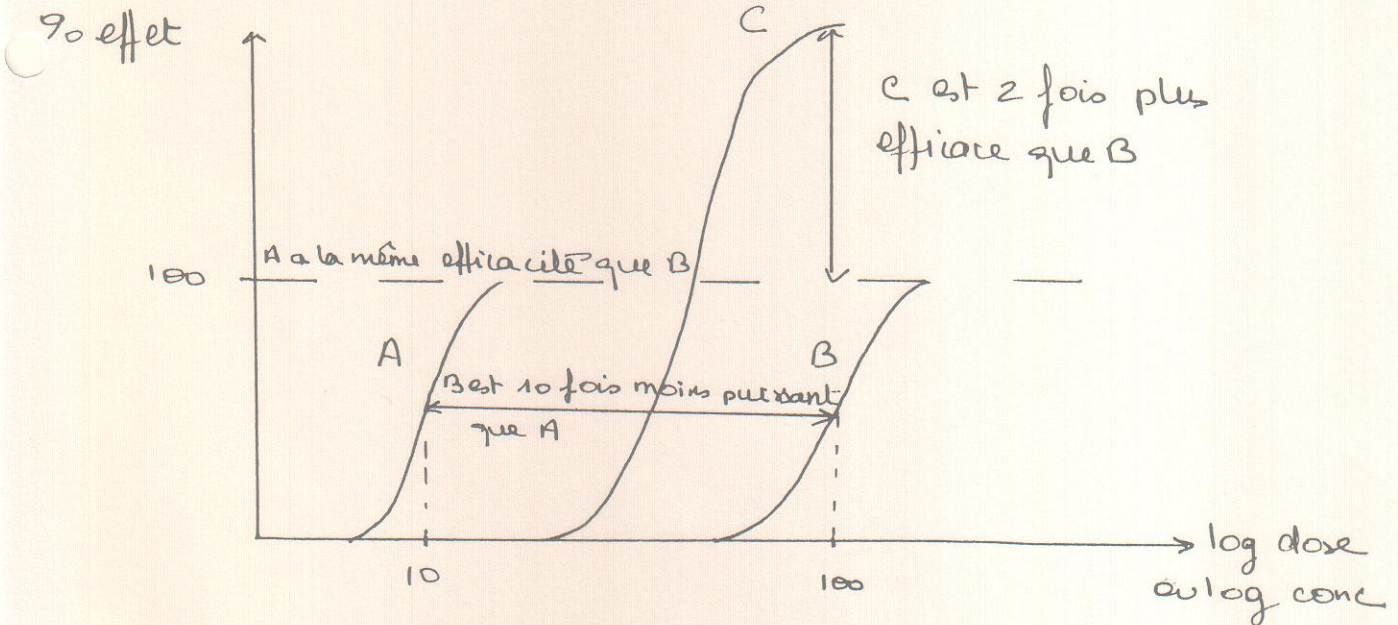




La courbe permet de connaître :

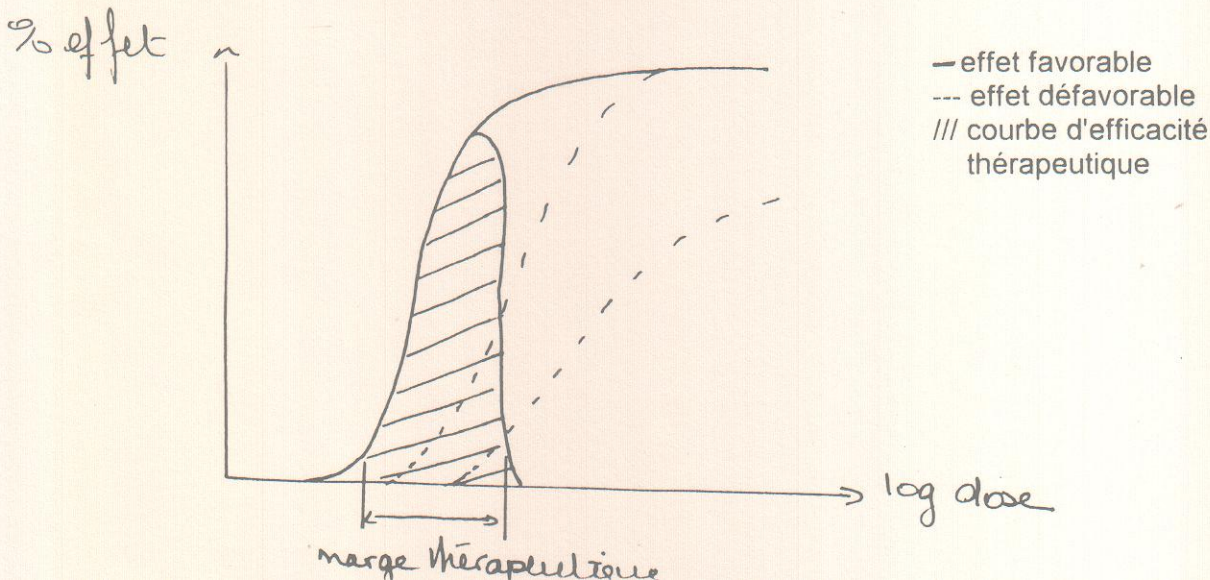
- **DE50** = dose qui permet de produire la moitié de l'effet maximum. Elle permet aussi de déterminer la puissance du médicament.
- **Effet maximum** : Ici A et B ont le même effet maximum. Si on augmente la dose il n'y aura pas d'effet majoré.
- **Puissance d'efficacité** : A et B ont le même effet maximum, donc la même efficacité. Mais il faut une dose de 1 pour A et 10 pour B. Donc, pour produire un même effet il faut 10 fois plus de B que de A. B est moins puissant que A.

⇒ un médicament utilisé à l'ordre du gramme n'est pas moins efficace qu'un médicament utilisé à l'ordre du milligramme. Mais, l'un est plus puissant que l'autre.



**\* Relation dose/effet défavorable**

- **Effet dose indépendant** : faible fréquence  
Ex. : phénomènes allergiques → maniement délicat
- **Effet dose dépendant**  
→ courbe dose-effet







Quand on augmente la dose on provoque l'apparition de l'effet indésirable qui se traduit également par une sigmoïde. On peut sommer les 2 courbes (effet favorable et effet défavorable) en soustrayant à l'effet favorable, l'effet indésirable. Cela donne la courbe d'efficacité thérapeutique et la marge thérapeutique = zone de dose compatible avec un effet favorable et un minimum d'effet indésirable.

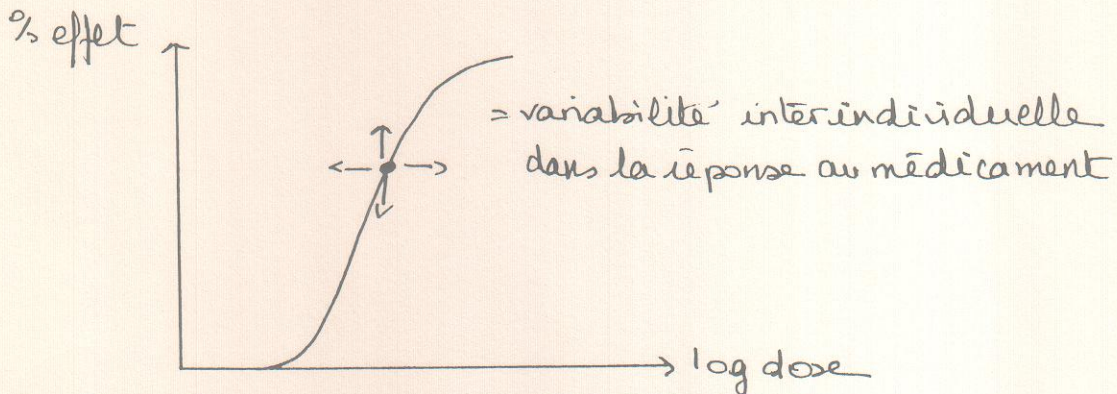
Si les effets indésirables arrivent plus tardivement la marge thérapeutique est plus large et le maniement du médicament est plus facile.

MARGE THERAPEUTIQUE  $\leftrightarrow$  doses  $\leftrightarrow$  effet

### 3.2.2 - Variabilité des données

- Sujet (cf effet favorable et effet indésirable)
- Temps (cf phénomène d'échappement et de tolérance)

Il existe une variabilité de réponse dans le sens vertical et horizontal c'est-à-dire dans l'effet maximum, l'effet 50 ou en fonction des doses.



Cela introduit la notion de "toute mauvaise réponse au médicament".

### 3.3- Propriétés

#### 3.3.1 - Officielle

La posologie est une notion officielle. Elle résulte d'une opération validée par l'AMM et correspond à une sorte de norme du produit.

Il y a cependant une ambiguïté car il y a 2 sources d'officialisations pour les posologies :

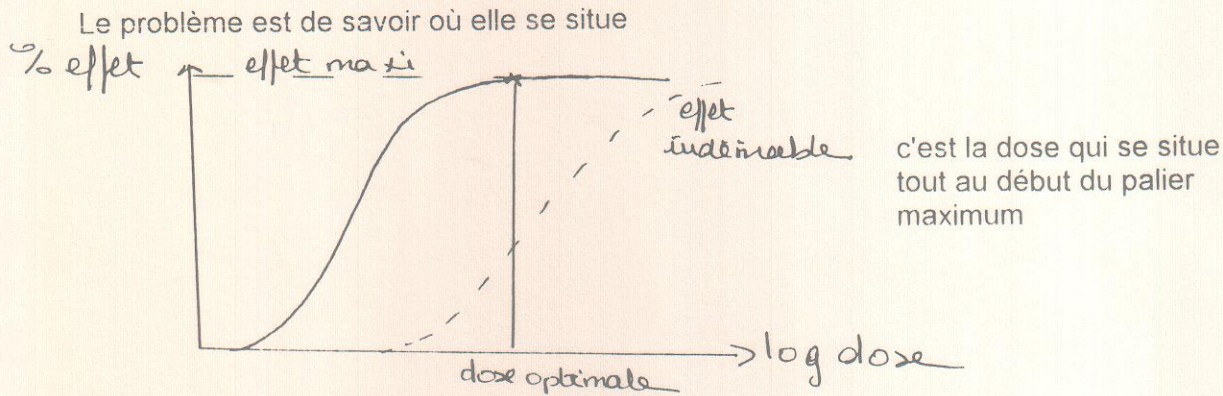
- évaluation qui conduit à l'AMM
- posologie officielle définie par la Pharmacopée

L'ambiguïté devrait être levée si les doses usuelles étaient les mêmes dans les 2 cas. Or, de temps en temps, il y a des différences et on ne sait pas laquelle prévaut sur l'autre (ce serait plutôt celle du VIDAL).

#### 3.3.2 - Normalement optimale

- = 1 dose inférieure ne marche pas ou marche moins bien
- = 1 dose supérieure ne marche pas ou ne marche pas mieux.





Beaucoup de médicaments commercialisés n'ont pas la posologie maximale car celle-ci a mal été déterminée en phase III.

### 3.3.3 - Normalement simple

En liaison avec l'usage du médicament. Il y a deux notions :

- notion de confort
  - notion d'observance
- ) on a tendance à les compacter

Or, il faudrait vérifier chacune d'elle et les comparer.

Ex. : Un médicament administré 3 fois/jour peut avoir une meilleure observance mais provoquer moins de confort.

→ on essaie de faire une posologie simple. Cela conduit à la sanction de "3 fois/jour" normalement prévu à cause des repas (habitude de vie)  
En réalité ce serait peut être mieux 2 fois/jour ou 4 fois/jour.

### 3.3.4 - Normalement fixe

En fait, il y a assez souvent une fourchette de dose officielle c'est-à-dire qu'un médicament développé avec une posologie de 3 g/j peut se retrouver avec une fourchette de 2,5 à 3,5 g/j

- fourchette basse pour les états pathologiques précaires
- fourchette haute pour les sujets adultes en bonne santé.

## 4 - Usage

### 4.1 - Conventionnel

Le médicament doit être pris à telle posologie.

- usage conventionnel en respectant cette posologie
- on utilise une dose d'entretien

Le délai d'apparition de l'effet en usage conventionnel est variable.

- Pour certains médicaments d'administration unique (hypnotique) l'effet est immédiat (on a tout de suite l'effet maximum) et la dose d'emploi situe le médicament dans son effet.
- Pour les médicaments d'administration répétée (traitement chronique) l'effet apparaît au steady state c'est-à-dire au bout de  $5 \frac{1}{2}$  vie. Donc, il faut attendre  $5 \frac{1}{2}$  vie pour visualiser un effet. Si on modifie la posologie il faut attendre  $5 \frac{1}{2}$  vie pour juger de l'effet de la modification de posologie.



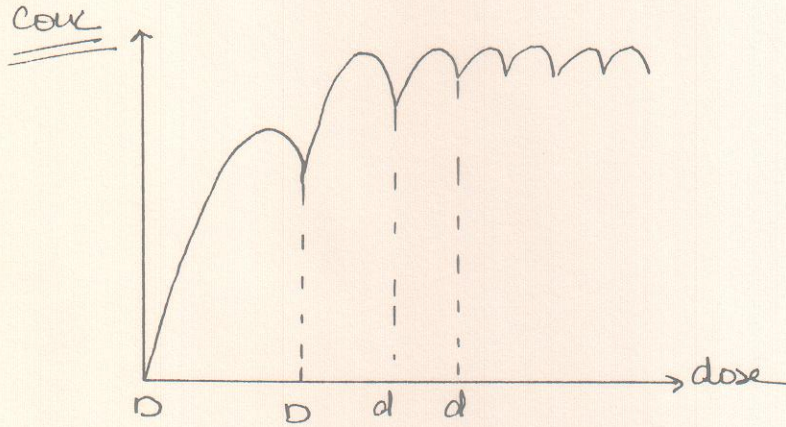


GASPA

### 4.2- Moins conventionnel

- Schéma qui évite le délai d'apparition de l'effet en traitement chronique.

→ Il faut faire une dose de charge pour atteindre le steady state plus rapidement et ensuite administrer une dose d'entretien.



D = dose de charge  
d = dose d'entretien

valable pour les médicaments  
à 1/2 vie longue

- Montée progressive de dose jusqu'à la dose d'entretien pour diminuer les effets indésirables.  
Ex. : antidépresseurs tricycliques





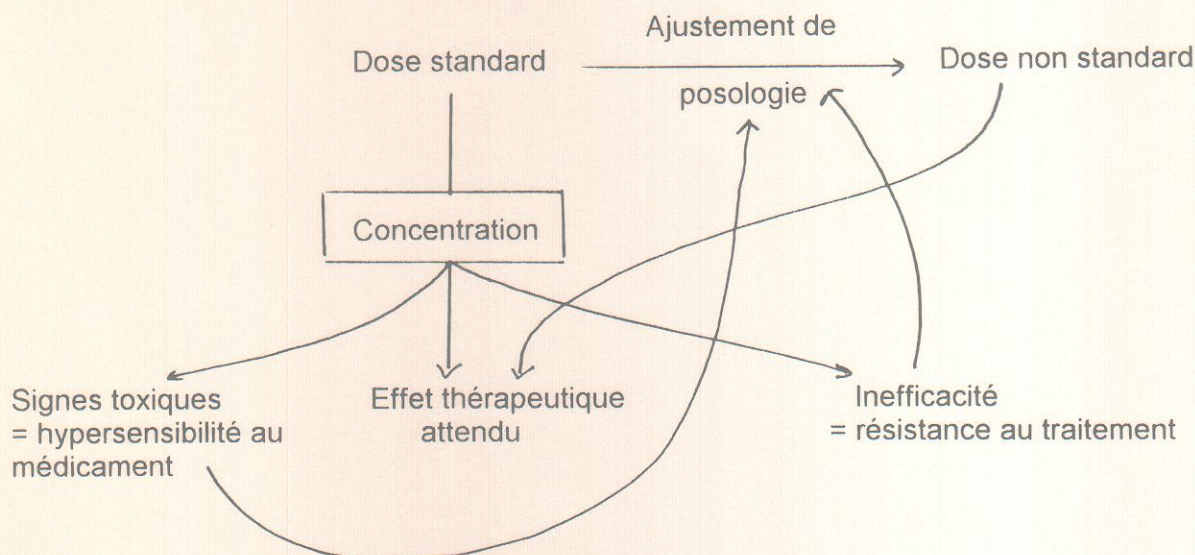
RONEO IV du 16/03/95 - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

BOYER Sandrine  
PAILLOUD Fabienne

## II - CAS PARTICULIER : POSOLOGIE INDIVIDUELLE (Ajustement posologique)

### 1 - Principe

#### 1.1- Bases de l'ajustement et terminologie



C'est une constatation ancienne à la base de l'ajustement de posologie. En retour on a exploité cette constatation.

⇒ ajustement posologique qui permet de passer d'une dose standard à une dose non standard conduisant à l'effet thérapeutique attendu.

Terminologie : on parle de posologie à dose variable

posologie personnalisée  
 posologie individualisée  
 posologie adaptée  
 posologie ajustée  
 posologie optimisée

dans le cadre  
d'une adaptation

#### 1.2- Application, Modalités de l'ajustement

##### 1.2.1 - Sujets et traitements effet concernés

- Quand on traite certains sujets avec certains traitements la technique s'applique en cas de variabilité interindividuelle ou intraindividuelle dans la réponse au médicament.

→ ce sont des sujets se trouvant dans des états génétiques, pathologiques ou physiologiques particuliers.





- Traitements concernés : s'appliquent aux médicaments ayant une mauvaise relation dose/effet. (Ex. : Médicament à cinétique non linéaire).

Ce sont des médicaments engagés dans des traitements préventifs, curatifs, en prise unique ou en prise répétée.

### 1.2.2- Modalités

- **Moment** : avant la mise en oeuvre du traitement ou en cours de traitement
- **Critères** : cf tableau

	Avant administration du traitement	Au cours du traitement
• Etat		
* Recommandation (précaution d'emploi)	x	
* Marqueur biologique pour définir l'état (Ex. : concentration créatinine dans l'insuffisance rénale)	x	x
• Effet du médicament		
* Marqueur		x
* Effet proprement dit		x
• Concentration sanguine du médicament (= paramètre intermédiaire)		x

Les plus fréquents sont ceux basés sur l'état et sur l'effet du médicament.  
L'utilisation de la concentration sanguine fait appel à une technique particulière.

- **Technique** : cf tableau

Début de traitement	Dose non standard	Observation (> 5 1/2 vie)	Nouvelle dose non standard si l'ajustement était mauvais	Observation (> 5 1/2 vie)
Cours de traitement	Dose standard	Observation (> 5 1/2 vie)	Dose non standard	Observation (> 5 1/2 vie)

## 2 - Ajustement posologique basé sur l'effet du médicament

### 2.1- Bases de l'ajustement

**Remarque** : L'ajustement en fonction de l'état sera traité lors de l'étude de l'instauration du traitement et des précautions d'emploi.

C'est soit l'utilisation d'un marqueur

C'est soit l'utilisation de l'effet

- biologique
- clinique (favorable ou indésirable)



## 2.2- Application : Traitement curatif

Lors d'un traitement préventif il y a des difficultés à visualiser un effet.

› l'application se fait sur un traitement curatif.

- L'effet biologique pris en compte peut être le taux de glycémie ou la glycosurie dans l'ajustement posologique du traitement à l'insuline.

Ce peut être aussi la détermination de certains facteurs de la coagulation pour un traitement par les antivitamines K.

- On peut utiliser un effet clinique indésirable.

Ex. : effet bradycardisant d'un  $\beta$  bloquant dans l'Angor

- On peut utiliser un effet favorable

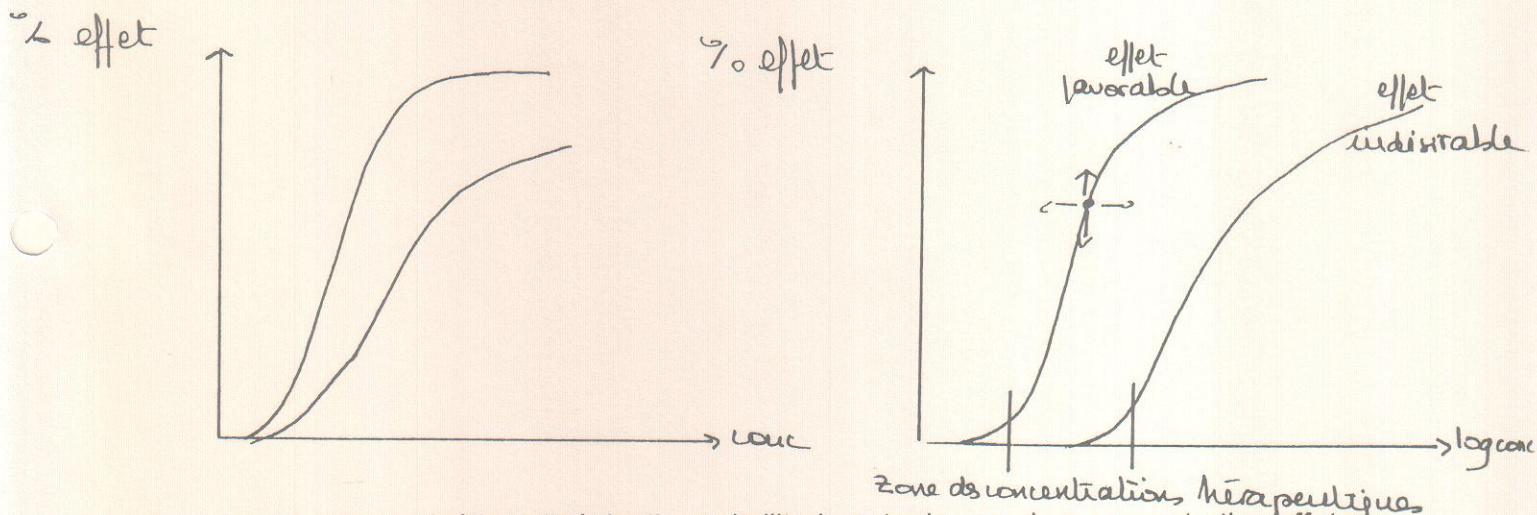
Ex. : Antidépresseur

## 3 - Ajustement posologique basé sur la concentration sanguine du médicament (suivi thérapeutique)

### 3.1- Bases de l'ajustement

#### 3.1.1 - Corrélation concentration/effet

• **Expression** : Cela se fait à priori en phase II voire plus tard. Il faut utiliser plusieurs doses et mesurer leur effet ainsi que les concentrations sanguines pour chacune des doses et des effets. ensuite on fait la corrélation concentration/effet.



Dans le cadre d'une cinétique linéaire il y a similitude entre les courbes concentration/effet et les courbes log concentration/effet et log dose/effet.

On voit une zone de concentration où il y a une efficacité :

à partir d'une concentration on a un effet

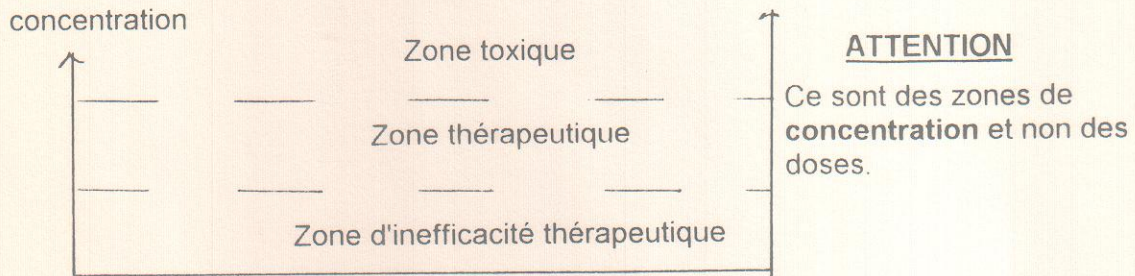
à partir d'une concentration on a en plus un effet indésirable

⇒ c'est la zone des concentrations thérapeutiques  
= fourchette des concentrations thérapeutiques

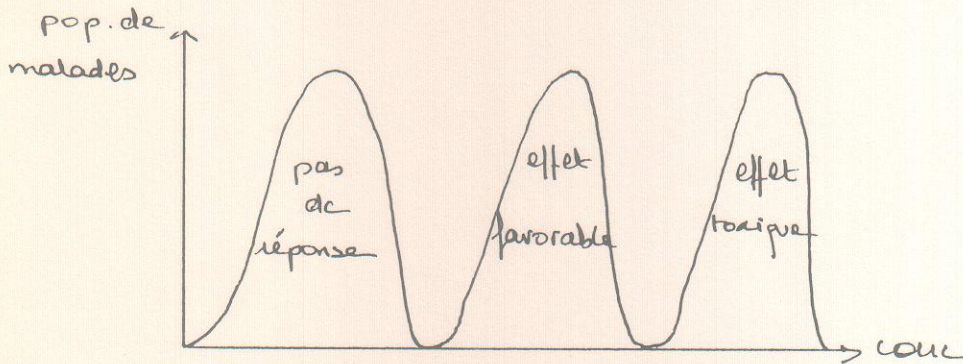




Le plus souvent on a la représentation suivante

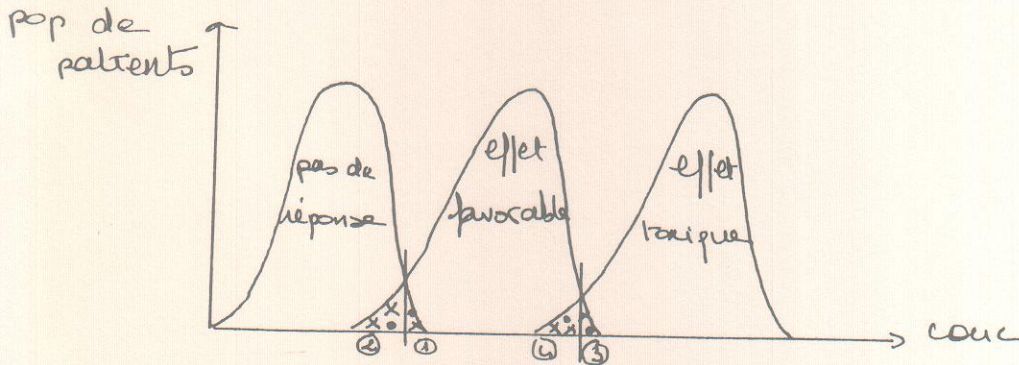


On utilise aussi une autre expression de la fourchette thérapeutique.  
On peut exprimer les concentrations en fonction de la population de malades.



On peut établir ce type de courbe à partir de la phase II mais aussi en phase IV dans le cadre de l'utilisation du médicament.  
Cette courbe est également applicable pour les doses.

- **Variabilité** : Liée au fait qu'il y a des fluctuations selon les patients.  
→ il n'y a jamais en pratique de représentation de la dernière courbe mais :



⇒ Il y a des patients qui montrent une concentration indiquant un effet favorable et pourtant ils n'auront pas de réponse (①).  
De même il y a des patients dont la concentration indique aucune réponse et pourtant ils auront une réponse favorable.  
(②) (Idem pour ③ et ④).

⇒ On ne peut pas dire qu'il y ait des normes. On a un référentiel mal cadré car on est sur des données réelles, statistiques et non théoriques.

→ il y a une certaine interprétation des résultats et en retour de l'effet des médicaments.





RONEO IV du 20/03/95 - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - Pr FERRY

PLANCHAMP S.  
RICHARD C.

### 3.1.2 - Utilisation de la corrélation concentration-effet

Therapeutic drug monitoring (TDM)

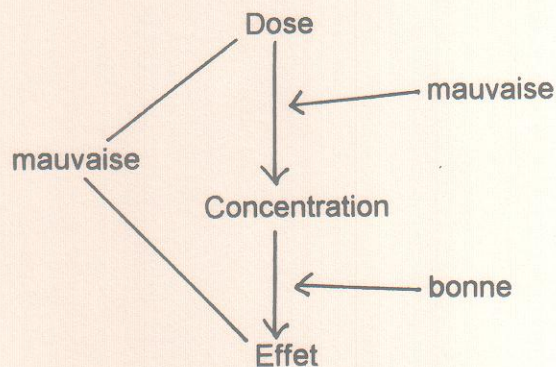
Si on se trouve dans la zone infrathérapeutique, on utilise la corrélation en augmentant la posologie, et inversement, si on se trouve dans la zone de toxicité, on utilise la corrélation en diminuant la posologie.

## 3.2- Applications

### 3.2.1 - Médicaments concernés

Le dosage sanguin n'est pas mis en oeuvre pour tous les médicaments.  
Seuls certains types de médicaments sont concernés :

#### \* *Médicaments à relation dose/concentration/effet particulière*



#### • Médicaments dosables

- *relation dose-effet* :

Si elle est bonne, on peut préjuger de l'effet avec la dose.  
On mesure la concentration sanguine si la relation dose-effet est mauvaise.

- *relation concentration-effet* :

Elle doit être bonne car c'est sur cette base qu'on réalise l'ajustement.

- *relation dose-concentration* :

Elle est mauvaise.

Exemple : médicaments à cinétique dose-dépendante.





• Médicaments non dosables

Relation	Médicament à doser	Médicament à ne pas doser
Relation dose/concentration	Mauvaise	Bonne
Relation concentration/effet	Bonne	Mauvaise
Relation dose/effet	Mauvaise	Bonne

**\* Médicaments à effet(s) particulier(s)**

• Médicaments dosables

- Médicaments à index thérapeutique étroit.
- Médicaments à effet clinique difficilement mesurable : parfois les signes de toxicité sont difficiles à distinguer des symptômes de la maladie. (Ex. : digitaliques).

• Médicaments non dosables

- Médicaments à index thérapeutique large
- Médicaments à effet clinique mesurable facilement
- Médicaments à activité faible

Problèmes des anticoagulants oraux : il serait logique d'envisager la détermination de la concentration sanguine. En fait, le suivi thérapeutique est fait par la détermination d'un facteur de coagulation. Le facteur de coagulation est plus proche de l'effet clinique que la concentration sanguine.

De plus, si on voulait doser chaque anticoagulant, il faudrait une technique appropriée pour chacun et passer par un paramètre biologique qui serait le même pour chaque anticoagulant.

Idem pour les hypoglycémifiants.

**\* Médicaments à concentration sanguine déterminable**

La technique doit être sensible, spécifique et reproductible.

Le délai d'obtention du résultat doit être compatible avec son exploitation en vue de l'ajustement. Il faut donc une technique de routine.

**\* Conclusion**

Il reste 20 à 25 médicaments qui justifient d'un dosage

Certains antibiotiques (aminosides)  
Antiépileptiques  
Cardiotoniques  
Certains antiarythmiques  
Certains cytostatiques

Certains antiviraux  
Certains antidépresseurs  
Théophylline  
Lithium  
Ciclosporine



### 3.2.2 - Traitements concernés

#### \* Types de traitements

- traitement curatif ou préventif :

Traitement préventif : L'effet est difficile à objectiver.  
Ainsi, l'utilisation des concentrations est un critère intermédiaire tout à fait adapté.

- traitement chronique : (logique)

Des médicaments en administration unique ou sur une courte durée, ne peuvent pas être ajustés.

#### \* Circonstance

= Mauvaise réponse thérapeutique :

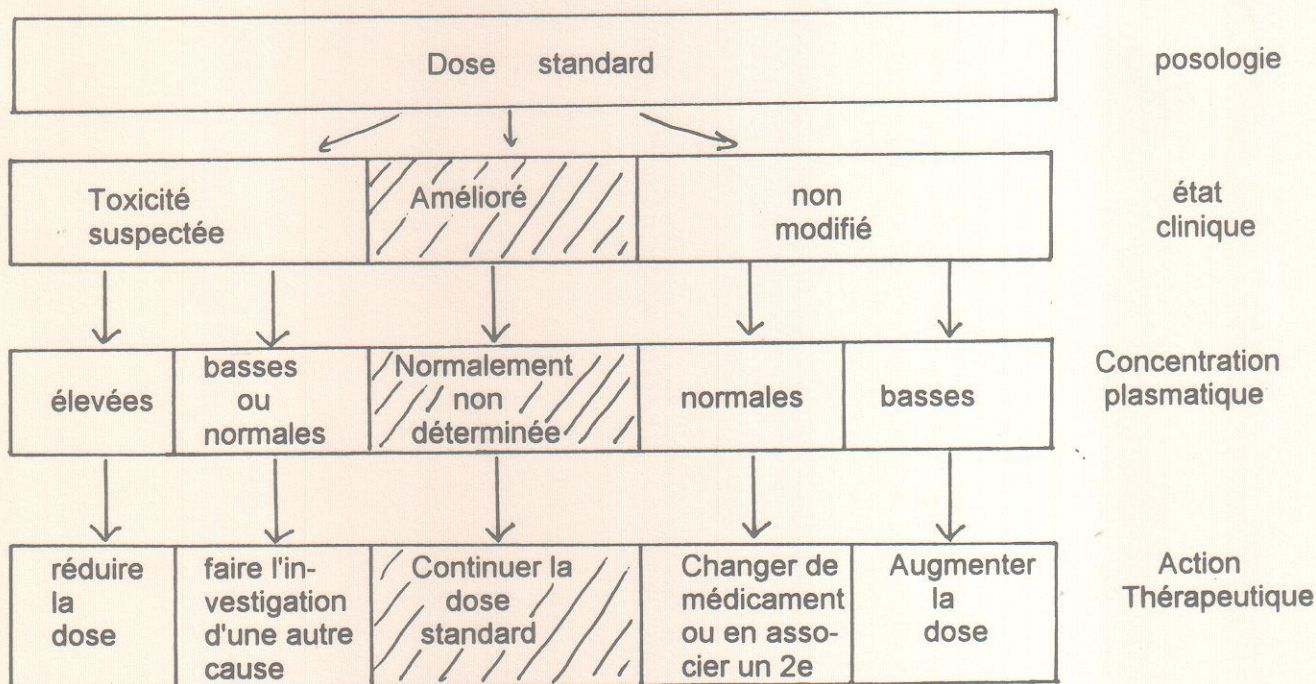
C'est à dire que le traitement est inefficace ou qu'il apparaît un effet indésirable correspondant à un surdosage.

• mauvaise réponse crainte (attendue) :

- lors de l'utilisation dans une population à risque
- lors d'association médicamenteuse qu'on sait être une interaction
- quand le médicament est utilisé dans des conditions particulières :

traitement au long cours avec suspicion de tolérance (échappement au traitement).  
traitement avec dose de charge  
traitement avec suspicion de prise irrégulière du médicament  
traitement avec changement de médicament, de marque ou de présentation (la biodisponibilité est modifiée)

mauvaise  
réponse constatée : en cours de traitement



C'est l'état clinique du patient qui pilote l'ajustement du dosage.





### \* Conclusion

Le dosage n'est pas systématique, il concerne seulement certains traitements assurés dans certaines conditions.

Le dosage est effectué s'il ne peut pas être assimilé au dosage d'un paramètre biologique.

Le dosage n'étant pas systématique, il est nécessaire de poser l'indication de ce dosage.

Exemple : patients particuliers, état clinique inexpliqué.

### 3.2.3 - Réalisation de l'ajustement

#### \* Terminologie

On parle d'ajustement posologique sur les concentrations sanguines de surveillance thérapeutique de suivi thérapeutique de drug monitoring

#### \* Prescription

- *moment* : l'ajustement peut être demandé avant ou pendant le traitement.

- *forme* : la prescription n'est pas systématique mais doit être en liaison avec le traitement prévu ou l'état clinique du patient.

- *médicament* : la prescription ne concerne que certains médicaments et dans certaines indications.

Il faut que le dosage du médicament puisse bénéficier de l'existence de la fourchette thérapeutique valable pour un seul effet.

Exemple : il est aberrant de vouloir ajuster la concentration d'un  $\beta$  bloqueur en vue d'un traitement antihypertenseur.

#### \* Prélèvement

- *Nature*

Sang en général, parfois on utilise de la salive, du LCR, de l'urine.

Problème de la salive : le médicament est sous forme libre (bien) mais la technique a été abandonnée car difficulté de dosage et de prélèvement.

- *Moment*

Date du premier prélèvement : il faut attendre que le steady-state soit atteint (5 demi-vies)

Horaire du prélèvement par rapport à la prise : le steady-state fluctue entre  $C_{min}$  et  $C_{max}$ .

On dose  $C_{min}$  en général c'est-à-dire juste avant la nouvelle administration du médicament.

En effet, le moment où on atteint  $C_{max}$  dépend de la biodisponibilité du produit, et de sa forme médicamenteuse. Par contre,  $C_{min}$  est invariable.

Il existe une exception représentée par la théophylline: ce qui nous intéresse, c'est la dose toxique, donc on dose  $C_{min}$  et occasionnellement  $C_{max}$ .





RONEO IV du 21/03/95 - 8 h - 10 h  
PHARMACIE CLINIQUE - Pr FERRY

RICHARD C.  
PLANCHAMP S.

- Renseignements accompagnant le prélèvement

Doivent normalement figurer : des renseignements cliniques sur la pathologie, sur l'individu (taille, poids, âge), sur les thérapeutiques (médicament à doser, dose, heure de la dernière prise, heure de prélèvement, autres médicaments administrés).  
Souvent, il manque des renseignements et il y a des difficultés pour interpréter le résultat.

\* Dosage

- Médicament dosé

On dose le médicament lui-même s'il n'est pas métabolisé.  
Quand il existe des métabolites actifs, il faut pouvoir les doser également.

Ex. : la nor-amitryptiline est dosée en même temps que l'amitryptiline  
la N-acétylprocaïnamide en même temps que la procaïnamide.

Le plus logique est de doser la forme libre du médicament car c'est la forme active. Mais c'est difficile et coûteux : il faut séparer la forme libre de la forme liée. Si le médicament est fortement lié, la concentration de la forme libre est faible et il faut des techniques performantes.

Le dosage de la forme libre existe mais n'est employé que dans des cas particuliers. (Ex. : quand on veut mettre en évidence un déplacement).

- Techniques de dosage

Elles sont sophistiquées.

Méthodes immunologiques : enzymo-immunologie, immuno-fluorescence, radio-immunologie.

Méthodes chromatographiques : CPG, HPLC.

Elles doivent être performantes sur le plan de la spécificité, de la reproductibilité, de la sensibilité, de la faisabilité et de la praticabilité. (Ex. : durée de la manipulation, qualité des personnes pouvant faire le dosage).

- Expression des résultats

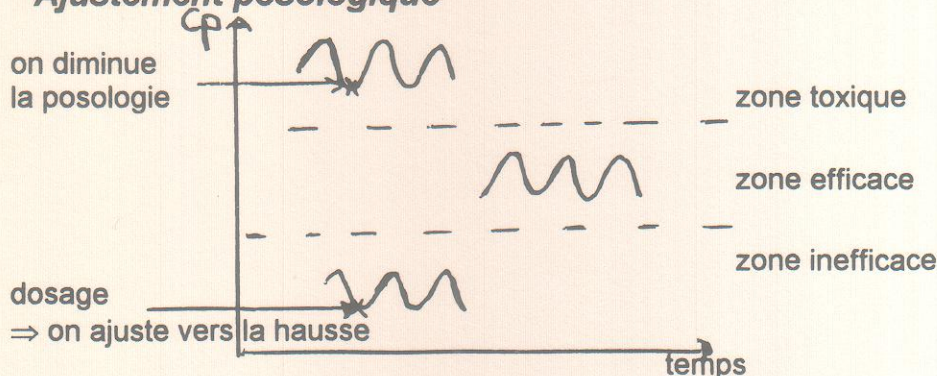
En poids/volume : mg/l -  $\mu$ g/l

En molarité :  $\mu$ mol/l

On dose les médicaments depuis le début des années 80 mais il n'y a jamais eu de normalisation des unités.

Prépondérance du système poids/volume car on manipule des poids de médicaments et on ajuste en utilisant ces poids.

\* Ajustement posologique







G A S P A

L'ajustement posologique consiste à faire rentrer la zone de fluctuation du steady-state dans la zone efficace.

- Quantification de la modification

Deux techniques pour déterminer de combien on doit modifier la posologie.

→ le calcul empirique : technique la plus employée

Ex. : avec tel anticonvulsivant, on est plutôt en zone d'inefficacité pour un patient non équilibré.

Si le patient prend 1 comprimé 3 fois/jour on ajuste en lui donnant 1 comprimé 1/4 3 fois/jour c'est-à-dire 1 le matin, 2 à midi, 1 le soir.

→ application d'équations mathématiques en particulier celle du steady-state

$$C_{SS} = \frac{F \times D}{K_e \cdot V \cdot \tau}$$

⇒ on joue sur la dose unitaire D ou sur le rythme d'administration  $\tau$ .

- Contrôle de l'ajustement

On refait un dosage pour voir si on est bien dans la zone des concentrations efficaces et si le patient est mieux équilibré.

Bien attendre 5 t1/2 avant de contrôler l'ajustement.

Quelques remarques n'ayant rien à voir avec le chapitre :

- organisation de la pharmacovigilance :

un texte sorti le 15 Mars 1995 oblige désormais le pharmacien, le dentiste et le médecin à notifier quand ils observent un E.I pour un médicament (autrefois, seul le médecin était obligé).

- depuis l'affaire du sang contaminé, la distribution de dérivés sanguins labiles est encadrée par un système d'hémovigilance (rôle = détection des E.I liés à l'utilisation de dérivés sanguins).

Les pouvoirs publics ont normalisé l'ensemble des dérivés sanguins (albumine, Ig...) : ils les ont retiré de la responsabilité du centre de transfusion sanguine pour les rendre sous la responsabilité du pharmacien d'hôpital.

Ces produits sont donc des médicaments avec une AMM ou une ATU.





# MOMENT DU TRAITEMENT

## I - DONNEES GENERALES

### 1 - Définition

Le moment du traitement est le moment où on va administrer le médicament !  
On fait entrer ce moment dans le schéma posologique.

### 2 - Détermination

Le moment optimal devrait résulter d'un essai clinique.  
Mais, cette détermination n'est, le plus souvent, pas effectuée.  
On s'en tient donc à un moment choisi sur des bases plus ou moins empiriques, en fonction du confort du patient et des problèmes d'observance (commodité).  
Le plus commode : 3 moments dans la journée en fonction des repas.  
Ce moment optimal ne figure pas dans tous les documents, contrairement à la posologie.

### 3 - Caractéristiques

#### 3.1- Donnée normalement officielle

Mais souvent ce moment manque dans l'ampliation d'AMM.

#### 3.2- Donnée normalement fixe

Exemple : 3 fois/jour.

### 4 - Usage

A cause de ces insuffisances de détermination et de propriétés, ce renseignement n'est pas toujours signalé dans les documents puis est mal repris par le médecin et mal précisé par le pharmacien.

Finalement c'est le patient qui choisit le moment.

## II - CAS PARTICULIERS

### 1 - Chronothérapie : moment du traitement et rythmes

#### 1.1- Les bases





GASPA

### 1.1.1 - Chronobiologie

#### - Notion de biorythmes et nature des biorythmes

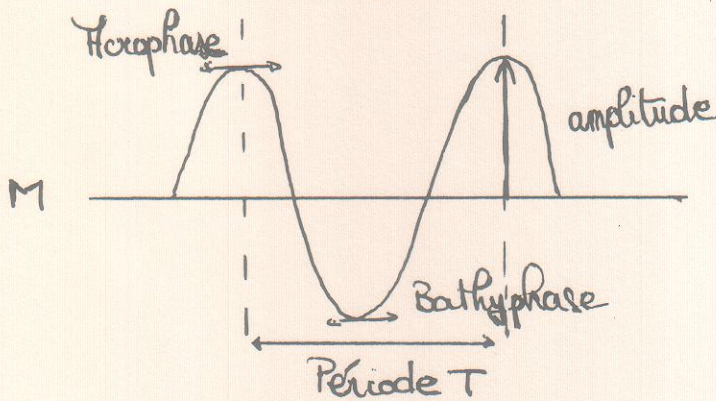
Tout ce qui est vivant (cellules, organes, être humain) obéit des rythmes biologiques. On parle de biochronosstructure.

La science qui étudie les biorythmes est la chronobiologie.

Les biorythmes sont prédéterminés génétiquement et caractéristiques d'une espèce donnée. Ils ne sont pas créés par les cycles de l'environnement, cependant ceux-ci (Ex. : cycle lumière/obscurité) peuvent influencer les rythmes.

Ils sont appelés cycles synchroniseurs ou donneurs de temps car ils permettent à l'organisme de se repérer.

#### - Caractéristiques des biorythmes



Paramètres :

ACROPHASE : moment du sommet du rythme.  
(acro en grec signifie "le plus haut")  
souvent on parle de pic ou zénith.

BATHYPHASE : creux ou nadir  
(bathy = le plus bas)

AMPLITUDE : moitié de la variation totale du rythme

PERIODE T : durée d'un cycle complet du rythme

MESOR (M sur le schéma) : niveau moyen du cycle.

#### - Classification des biorythmes

Selon la période T on parle de :

- rythme à haute fréquence ( $T < 0,5$  heure)
- rythme à moyenne fréquence ( $0,5$  heure  $< T < 2,5$  jours)

On distingue → rythme infradien  $0,5$  h  $< T < 20$  h  
→ rythme circadien  $20$  h  $< T < 28$  h  
→ rythme ultradien  $28$  h  $< T < 2,5$  jours

- rythme à basse fréquence ( $T$  7 jours, 30 jours, même un an dans ce cas il s'agit d'un rythme circannuel)





### - Biorythmes chez l'homme

Beaucoup de fonctions biologiques évoluent par cycle.

Ex. : température corporelle (rythme circadien)  
pouls  
pression artérielle  
sécrétions endocriniennes  
phénomènes immunitaires  
production de cellules sanguines

### 1.1.2 - Chronopathologie

La maladie évolue selon des rythmes.

Les sciences qui en découlent sont la chronosémiologie, la chronoépidémiologie, la chronopathologie.

Puisque la pathologie évolue par cycle elle a un caractère instable. Le thérapeute doit tenir compte de ces variations.

### 1.1.3 - Chronopharmacologie

#### - Chronopharmacocinétique

Les processus responsables de la pharmacocinétique sont soumis à des rythmes circadiens (absorption, métabolisme, élimination).

⇒ Les paramètres pharmacocinétiques varient en fonction de la journée.

Chaque médicament a une chronopharmacocinétique propre : elle n'a été démontrée que pour certains médicaments, pour les autres on n'a pas fait d'étude.

#### - Chronopharmacodynamie = chronesthésie

Les systèmes cibles des médicaments (Ex. : récepteurs) se modifient en fonction du temps et du biorythme.

Cette modification entraîne une sensibilité variable au médicament.

#### - Chronoefficacité (chronergie)

Changements des effets du médicament en fonction du temps.

Le plus souvent, ce sont des changements circadiens.

- . chronoefficacité proprement dite : c'est l'effet souhaité qui fluctue
- . chronotolérance : l'effet non souhaité fluctue

La chronergie résulte à la fois de la chronesthésie des systèmes cibles et de la chronopharmacocinétique.

## 1.2- Utilisation de la chronothérapie

### 1.2.1 - Techniques

#### 1.2.1.1- Chronoptimisation thérapeutique

##### - Principe

Consiste à développer les schémas posologiques en relation avec le temps qui vont permettre d'obtenir une efficacité maximum pour un minimum d'E.I.





G A S P A

- Techniques:

→ posologie fixe (unique ou répétée) à horaire d'administration adapté.

\* Principe : on modifie l'horaire d'administration pour obtenir plus d'efficacité et plus de tolérance

\* Application

- diminution des E.I c'est-à-dire augmentation de la tolérance du médicament. On essaie d'administrer le médicament lors de l'acrophase de la tolérance.

Ex. : **corticothérapie** : L'E.I est la freination de l'axe hypophyso-surrénalien. Cet E.I est minimisé par l'absence de prise de médicament après 15 heures.

On administre soit toute la dose le matin

soit 3/4 le matin et 1/4 en début d'après-midi.

**le lithium** : E.I majeur = néphrotoxicité

Cet E.I est moindre quand la majorité de la dose est administrée le soir.

**les cytostatiques** comme la doxorubicine (adriblastine®) ont pour E.I une toxicité médullaire et rénale.

Une administration à 6 heures du matin réduit d'environ 30 % l'E.I.

Quant au cisplatine, il a comme E.I des nausées et vomissements qui sont réduits vers 6 heures du soir.

- augmentation des effets bénéfiques

▪ Augmentation de son importance

Ex. : **immunosuppresseurs et corticoïdes** dans le rejet de greffe.

La fréquence des rejets diminue quand ces deux médicaments sont administrés vers 10 h du matin.

**Les salidiurétiques** ont une activité maximale à midi qui est l'heure de l'acrophase de la diurèse et de la natriurèse.

**Les antihistaminiques** ont une activité maximale à 23 heures c'est-à-dire au moment du pic de réponse de l'organisme à l'histamine et aux allergènes.

**Médicaments de la lithiase biliaire** (Ex. : acide chénodésoxycholique). La bile est plus lithogène la nuit donc ces médicaments sont efficaces si la prise est plus élevée le soir.

▪ Augmentation de la durée de l'effet

Ex. : **lidocaïne**. Pour une même dose, la durée de l'anesthésie passe de 12 minutes en cas d'administration à 8 heures, à 30 minutes en cas d'administration à 15 heures.

→ **Posologie variable dans le temps**

\* Principe : on répartit inégalement les doses sur le nyctémère si on connaît les heures d'efficacité et de tolérance du médicament.

On chronodule.

Les bases :

**Chronotolérance** : on essaie d'améliorer la tolérance en faisant de fortes doses à l'heure de meilleure tolérance (heure de l'acrophase). On fait des doses plus faibles à l'heure du nadir de la tolérance.





Chronopharmacocinétique : sur des bases de biorythme, il peut y avoir des effets défavorables amenés par les concentrations fluctuantes au cours des 24 heures. On essaie de chronomoduler pour avoir des concentrations plus constantes donc un effet plus constant.

\* Applications : • domaine : un seul domaine où c'est appliqué → la cancérologie et les cytostatiques

• modalités

Chronotolérance : les anthracyclines, adriamycine surtout (tolérance hématologique et cardiaque), fluorouracile, sels de platine.

Chronopharmacocinétique : la vindésine

Il faut pouvoir administrer le médicament avec un rythme de perfusion variable (sinusoïdal) : il faut des formes thérapeutiques nouvelles, des pompes programmées pour respecter cette chronobiologie.

### 1.2.1.2 - Action sur la biochronostucture

Concept : Un certain nombre de maladies résulteraient d'une atteinte de la biochronostucture c'est-à-dire du biorythme chez le malade.

Des pathologies du SN central seraient liées à une atteinte de la biochronostucture.

On pourrait utiliser des médicaments ayant pour vertu de rétablir la biochronostucture.

Le lithium aurait ce type d'impact.

### **1.2.2 - Difficultés**

#### - Manque d'études

On ne met pas en place d'études permettant de voir des variations de pharmacocinétique ou d'effet pharmacodynamique en fonction du temps.

#### - Difficultés pratiques

Au niveau de l'observance des patients.

Liées aux problèmes de matériel. Ex. : "pompe intelligente" pour utiliser le produit dans les conditions de la chronothérapie (il existe une pompe Intelliject®).

#### - Variations individuelles dans les rythmes

La chronothérapie risque de varier d'un individu à l'autre. Il faudrait que le médecin puisse déterminer pour chaque malade les heures préférentielles de prise du traitement.

On espère trouver des rythmes marqueurs de chronothérapie. (Ex. : température, pouls, PA) qui soient représentatifs.

## **2 - Moment du traitement et activité du médicament**

### **2.1- Médicaments ayant une activité principale à prendre en compte**

#### - Effet favorable

On joue sur le moment pour augmenter l'effet favorable.

Ex. : antinauséux dans la prévention du mal des transports à prendre 15 à 20 minutes avant le départ.

hypnotiques 15 à 30 minutes avant le coucher.





- Effet favorable/E.I

Pour qu'un effet favorable ne devienne pas un E.I.

Ex. : Diurétique → pas trop près du coucher car diurèse nocturne gênante.

## 2.2- Médicaments à E.I sur la vigilance et la qualité du sommeil

### 2.2.1 - Somnolence

- Médicaments

Analgésiques, anticholinergiques, anticonvulsivants, antihistaminiques (médicaments de la sphère psychotrope), clofibrate, griséofulvine, acide nalidixique (NEGRAM), certains diurétiques thiazidiques.

- Dispositions

Si l'effet est souhaité, on ne change pas la prise du médicament.

Sinon, éviter ou réduire les prises matinales au profit des prises vespérales :

- soit une dose unique le soir. (Ex. : certains anti-dépresseurs)
- soit inégalité dans la répartition des doses. (Ex. : BZD faible dose dans la journée, dose plus forte le soir)

### 2.2.2 - Excitation ou insomnie

- Médicaments

Anorexinogènes, AD stimulants, caféine, corticoïdes, méthyldopa, propranolol...

- Dispositions

Si l'effet est souhaité, pas de modification du moment de la prise.

Sinon, prise matinale et éviter les prises 6 heures avant le coucher.

### 2.2.3 - Troubles du sommeil

- Médicaments

ADTC, BZD à demi-vie courte,  $\beta$ -bloqueur, clonidine, méthyldopa.

- Dispositions

Eviter les prises vespérales et toute prise de médicament après 18 heures .

Pas de cours les 22 et 23 mars .





G A S P A

Groupement d'Achat des Spécialités Pharmaceutiques et Accessoires

3. rue Bechevelin 137  
69007 LYON  
Tel: 78 58 71 72  
Fax: 78 58 60 00

RONEO IV du 27/03/95 - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - Pr FERRY

RENAUD C.  
ESOAVELOMANDROSO

# DUREE DU TRAITEMENT ET ARRET DU TRAITEMENT

## I - DONNEES GENERALES

### 1 - Définition

Durée du traitement : ensemble du temps d'administration où le patient est exposé au médicament. Entrent également dans le schéma posologique, la dose, le rythme et l'horaire d'administration.

### 2 - Détermination

La durée du traitement est déterminée dans le cadre du développement du médicament, donc des essais cliniques sanctionnés par l'AMM.

### 3 - Caractéristiques

#### 3.1- Donnée officielle

Il s'agit normalement d'une donnée officielle car la durée du traitement figure dans l'ampliation de l'AMM et dans tous les documents résultant de son exploitation.

En fait, ces durées "devraient" figurer dans l'ampliation d'AMM, cela dit, on peut considérer qu'il y a un rétablissement officiel avec les règles juridiques de prescription, de dispensation des médicaments du tableau I et II.

#### 3.2- Donnée normalement documentée

On peut considérer que c'est une donnée qui doit être bien documentée, elle ne l'est pas toujours. Les notions de durée, d'arrêt ne sont pas définies dans l'essai.

Il n'y a pas le plus souvent de détermination de durée optimale ; la durée est fixée parfois arbitrairement dans le cadre de l'essai.





**Raisons :**

- Il y a moins d'exigence de la part de la commission d'AMM pour la durée?
- Dans le cadre de l'utilisation d'un produit, d'une certaine façon, la notion de durée paraît moins préoccupante par rapport à d'autres. Elle apparaît moins contrôlable car les critères de cessation de traitement, critères de guérison sont souvent d'appréciation difficile.

**Conséquences (2) de ce manque de documentation**

- certaines durées de traitement reposent sur des données aléatoires
- pour certain traitement il existe des durées variables dépendant de "l'école", du courant d'experts.

**4 - Usage**

**4.1- Durée**

- Si une indication de durée est présente, il faut la respecter car tout dépassement de durée peut poser des problèmes au niveau de l'effet indésirable. Dans le cadre de l'évaluation, on n'a pas exploré ce qui se passe au delà d'un certain temps d'exposition.
- Si la durée est non précisée, il faut intégrer 3 notions :
  - la détermination se fait en suivant des indications non officielles
  - à partir du moment où il n'y a pas de données officielles, c'est une notion qui risque de fluctuer au fil du temps avec des remises en cause qui peuvent être favorables.  
Ex. : Endocardite à streptocoque viridans, le traitement était composé par Pénicilline - Streptomycine pendant 2 semaines, cela avec un certain succès mais un taux de rechute de 5-10 %  
Remise en cause de la durée infinte ; le taux de rechute = 0 si on augmente la durée du traitement, on la porte à 4 semaines.
  - Notion qu'en définitive, le prescripteur peut s'engager dans une prescription vague concernant la durée avec un risque majeur : la prolongation abusive du traitement, donc risque d'installation d'une toxicité potentielle ; pour certains médicaments, création d'un état d'équilibre dont la rupture peut conduire à un syndrome de sevrage.

**4.2- Arrêt**

**Cas particulier de la fin du traitement**

Pour la plupart des médicaments, des pathologies, quelque soit la durée d'administration "normale" objectivée scientifiquement ou importante, excessive, que l'arrêt soit brusque ou progressif, l'arrêt se passe dans toutes ces circonstances sans incident. Les effets indésirables liés à l'arrêt du traitement sont quelque chose d'exceptionnel.

**II - CAS PARTICULIER - L'ARRET BRUTAL DU TRAITEMENT**

Pour certains médicaments utilisés dans certaine pathologie, l'arrêt brutal du traitement peut entraîner des accidents, des incidents de traitement.

**1 - Manifestations d'effets indésirables**

Deux types.





## 1.1- Phénomène de rebond

Correspond à la réapparition généralement exacerbée des manifestations pathologiques qui étaient contrôlées jusque là par le médicament.

Ex. :

**Remarque** : Ce sont les mêmes exemples que ceux de la chronothérapie, ce sont des exemples de référence masquant le caractère rare des manifestations.

- Arrêt brutal de la corticothérapie, si elle est utilisée dans l'asthme, en cas d'arrêt brutal, recrudescence de l'asthme, si elle est utilisée dans le rhumatisme inflammatoire, recrudescence de la poussée inflammatoire.

- BZD à t<sub>1/2</sub> courte utilisées comme hypnotique.

L'arrêt brusque entraîne un phénomène de rebond, recrudescence d'insomnie suite à cet arrêt.

- L'arrêt brutal des  $\beta$  bloqueurs dans l'angor.

Chez l'angoreux l'arrêt brutal peut conduire à la recrudescence de douleur angineuse voire infarctus, troubles du rythme ventriculaire.

- L. Dopa si arrêt → sémiologie parkinsonienne exacerbée avec akinésie intense donc un effet "off".

## 1.2- Pharmacodépendance et état de manque

(manifestation connue - abordée en toxico)

Ce phénomène de pharmacodépendance est en relation avec l'état de manque à l'arrêt du traitement.

Les manifestations sont différentes, elles n'ont rien à voir avec les troubles ayant motivé la prescription. Elles sont assez stéréotypées quelque soit la thérapeutique, la pathologie ; à l'arrêt, on a sensiblement les mêmes manifestations que celles observées lors d'un sevrage alcoolique, d'opiacés chez un pharmacodépendant qui sont :

- confusion mentale
  - mouvements anormaux
  - crise convulsive
  - troubles de la conscience
- dans certains cas delirium tremens.

Ces accidents s'observent essentiellement pour les psychotropes donc concernent : les AD, antiparkinsoniens, anticholinergiques, anxiolytiques, les hypnotiques, sédatifs, analgésiques.

## 2 - Conditions d'apparition d'effet indésirable

### 2.1- Condition de traitement

Cela dépendra :

- qualité du médicament utilisé

Seuls certains médicaments suscitent des manifestations d'effet indésirable lors de l'interruption brutale.

Interviennent dans ce cas :

**\* L'indication thérapeutique utilisée (pathologie, signes traités)**

Ex. : phénomène de rebond quand on utilise  $\beta$  bloquant dans l'angor, on ne le retrouve pas dans l'arrêt  $\beta$  bloquant dans hypertension artérielle.

**\* Les conditions de prise du médicament**

S'associent aux notions précédentes, notion de schéma thérapeutique particulier, survenue d'un risque d'autant plus grand que les doses sont plus fortes et le traitement prolongé.





G A S P A

Cas BZD hypnotique, cela à cause des doses fortes, du traitement prolongé, il y a création d'un état d'équilibre dont la rupture entraînera des accidents.

## 2.2- Conditions de l'arrêt du traitement

- Qualité de l'arrêt : brutal
- Circonstances :

### *\* Prescription ( 2 cas)*

1er cas : la prescription peut ne pas être suivie par le patient donc abandon, traduction d'une mauvaise observance médicamenteuse. Ceci se passe souvent dans 2 contextes :

- le patient s'estime guéri et il arrête brutalement le traitement
- le patient ressent des effets indésirables qu'il attribue à tort ou à raison à la thérapeutique donc pour cesser les effets indésirables, il arrête brutalement la thérapeutique.

Cas rare : non renouvellement d'ordonnance, défaut d'approvisionnement pour certains patients pharmacodépendants.

2e cas : Arrêt du traitement non par le patient mais arrêt du traitement prescrit par avis médical. Le médecin interrompt le traitement dans diverses circonstances :

- cas d'accident, d'intolérance
  - changement d'un médicament
- Une interaction médicamenteuse (IAM) peut correspondre à un arrêt car une vraie IAM peut correspondre à un sevrage par défaut de manifestation de l'effet du médicament.
  - Un traumatisme : supprimer la thérapeutique en cours.
  - La grossesse : Il peut y avoir un arrêt brutal intempestif.
  - Cas théorique : Arrêt du traitement à l'occasion d'anesthésie générale en vue d'une intervention chirurgicale.  
Avant une intervention chirurgicale, cessation de tout médicament inutile pour ne pas gêner l'anesthésie et la chirurgie, ce cas reste virtuel car c'est une démarche anesthésique permanente et habituelle. Les anesthésiques ne suppriment pas les médicaments qui ne doivent pas l'être.

### *\* Automédication*

Le patient s'engage dans une thérapeutique plus ou moins licite accompagnée d'une prescription "pertinente". Apparition d'une pharmacodépendance liée à une toxicomanie pharmacomanie. La rupture de cette pharmacodépendance entraîne les phénomènes indiqués ci-dessus.

## 2.3- Sujet

Il est possible que l'effet indésirable ne survienne pas chez tous les patients en particulier les phénomènes de rebond.

Ex. : Manifestation de sevrage lors de l'utilisation de  $\beta$  bloquant chez l'angoreux avec l'arrêt brutal ne survient que chez 2 à 3 % des angoreux.





### 3 - Conduite pratique

(Comment faire pour éviter ce phénomène ?)

#### - Information

Apporter une information claire et précise sur la durée du traitement, le risque de sevrage pour certaines prescriptions, information donnée par le prescripteur ou le pharmacien.

#### - Eviter l'arrêt brusque

Pour ces médicaments quand crainte de survenue des effets indésirables, faire une décroissance progressive des doses, cette décroissance est parfois accompagnée d'une augmentation progressive des doses du médicament appelé à remplacer l'ancien.

A ce niveau, il faut constater deux choses :

- le plus souvent, il n'y a pas de schéma de sevrage absolu, satisfaisant, schéma souvent empirique non déterminé par évaluation.
- il faut pour ce type d'arrêt, compte tenu de la précarité des solutions proposées, instaurer une surveillance clinique, biologique régulière à tout patient.

**FIN DU CHAPITRE**





# FORMES PHARMACEUTIQUES ET VOIES D'ADMINISTRATION

L'utilisation du médicament repose sur l'utilisation de la bonne forme, de la bonne voie.

## I - DONNEES GENERALES

### 1 - Définition

Cf Pharmacie Galénique.

### 2 - Détermination

La détermination de la forme et de la voie se fait via l'essai clinique du médicament. Ce sont les formes utilisées en phase II, III ou la forme utilisée en phase II, III qui obtiennent l'AMM. (Pour une autre forme, faire une autre évaluation, il ne suffit pas de déterminer la BD comparative des formes.

### 3 - Caractéristiques

La forme et la voie d'administration vont intervenir sur l'intensité et la durée de l'effet pharmacologique, l'effet clinique.

Une question se pose : Par rapport au début de l'effet. Est-ce qu'une forme ou une voie influence le début de l'effet ?

Dans le cadre de l'administration à dose constante, le début de l'effet se manifeste au bout de 5 t1/2 et il est non tributaire de la forme.

Mais cela ne joue pas pour une administration unique, dans ce cas là la BD va intervenir et une forme injectable I.V ne bénéficiant pas de phénomène d'absorption aura un effet plus rapide, plus précoce par rapport à une forme où il y aura absorption.

### 4 - Usage

#### 4.1- Prescripteur : Choix thérapeutique

Le choix de la forme et de la voie participe au choix thérapeutique, le médecin a le choix entre différentes formes et voies, il doit connaître leurs inconvénients.

Le choix se fait en tenant compte :

- du mode d'action souhaité : local ou général
- du médicament lui-même, selon la forme, la voie, la BD ne sera pas la même, la vitesse d'absorption différente.
- l'état du patient qui ne supportera pas une voie orale, par exemple : un patient ayant des troubles digestifs importants, les comateux.





G A S P A

## 4.2- Patient : Adaptation et observance

Il va être sensible à 2 choses.

### 4.2.1 - Qualité du médicament

- Caractère organoleptique du médicament.

\* Bien entendu à la saveur, en particulier chez l'enfant, chez la personne âgée si l'administration est répétée.

\* A l'odeur, l'odeur désagréable n'encourageant pas à une bonne observance.

\* La couleur au niveau des gélules en particulier, la couleur influencerait sur une bonne observance.

- Taille et présentation

C'est presque une évidence, un petit comprimé est plus facile à administrer à l'enfant et la personne présentant un problème de déglutition.

Personne ayant des troubles moteurs, personne âgée aura des problèmes pour manier ces petits comprimés.

- la forme elle-même

Les formes parentérales sont les formes les moins acceptées par les patients, il en est de même également sauf exception chez l'enfant de la forme rectale souvent refusée par les populations latines.

### 4.2.2 - Quantité même (nombre de formes)

En liaison avec le moment. A ce niveau intervient la notion, moins nombreuses seront les formes à prendre, plus l'observance sera importante. C'est l'une des raisons pour laquelle on s'achemine vers les formes LP, à meilleure BD  $\Rightarrow$  économie de médicament.

On décrète des postulats entre la quantité de médicament et l'observance. Une bonne observance se réalise quand il y a une moindre quantité de médicament, cette relation reste à démontrer pour une pathologie, pour les patients.

La mise à disposition de ces formes est plutôt une initiative à but commercial et marketing.





RONEO IV du 28/03/95 - 8 h - 10 h  
PHARMACIE CLINIQUE - Pr FERRY

RENAUD C.  
ESOAVELOMANDROSO

## MISE EN GARDE PRECAUTIONS D'EMPLOI CONTRE-INDICATION

### ORIGINE

Due à :

- l'existence des médicaments à risque, à marge thérapeutique étroite
- l'existence de population à risque, à la variabilité de la réponse thérapeutique d'origine pharmacocinétique ou pharmacodynamique. Ces populations à risque sont de 4 types :
  - population d'état génétique
  - population d'état physiologique
  - population d'état pathologique
  - population d'état pharmacologique dû à des problèmes d'association médicamenteuse  
IAM

### DETERMINATION

Elle est double.

1er type : résulte de la réflexion et la logique dans certain cas.

Ex. : C.I habituelle, pas systématique des diurétiques chez les insuffisants rénaux. Il n'est pas nécessaire de tester cette CI.

2e type : L'évaluation clinique qui peut avoir montré des effets indésirables (EI), manifestations non souhaitées dans le cadre du développement. On instaure des précautions d'emploi pour éviter la survenue d'EI, ces dernières figureront dans l'ampliation d'AMM.





## CONSEQUENCE

Deux étapes :

\* Avant l'instauration de la thérapeutique, au moment du choix.

Il va y avoir une évaluation du rapport bénéfice/risque (B/R) en sachant que pour certaines populations, R augmente donc le ratio évolue, il faut tenir compte de cette évolution.

La gestion de ce ratio se traduit de 3 façons :

- abstention thérapeutique qui est un acte thérapeutique
- s'engager dans un choix, faire un choix thérapeutique adapté d'une part par le choix du médicament et pour le médicament choisi, envisager une posologie et une forme adaptée.
- se préparer, envisager une surveillance particulière au moment de la thérapeutique

\* La réalisation

On concrétise ici ce qui a été dit auparavant.

- Posologie adaptée, individualisée ; une surveillance rapprochée pouvant prendre plusieurs formes, dans ce cadre on parlera de thérapeutique individualisée, personnalisée.

Il existe des gradients dans le cadre de cette thérapeutique, quand on envisage des précautions dans la surveillance, on concrétise une mise en garde ; quand on envisage une thérapeutique personnalisée par une posologie adaptée plus une surveillance, on concrétise une précaution d'emploi.

Démarche d'abstention thérapeutique : on concrétise une C.I.





G A S P A

# I - ETATS GENETIQUES (PHARMACOGENETIQUE)

## 1 - DONNEES

### 1.1- Pharmacogénétique

On connaît depuis longtemps les réactions individuelles aux médicaments, la non réponse, la réponse excessive. - E.I.

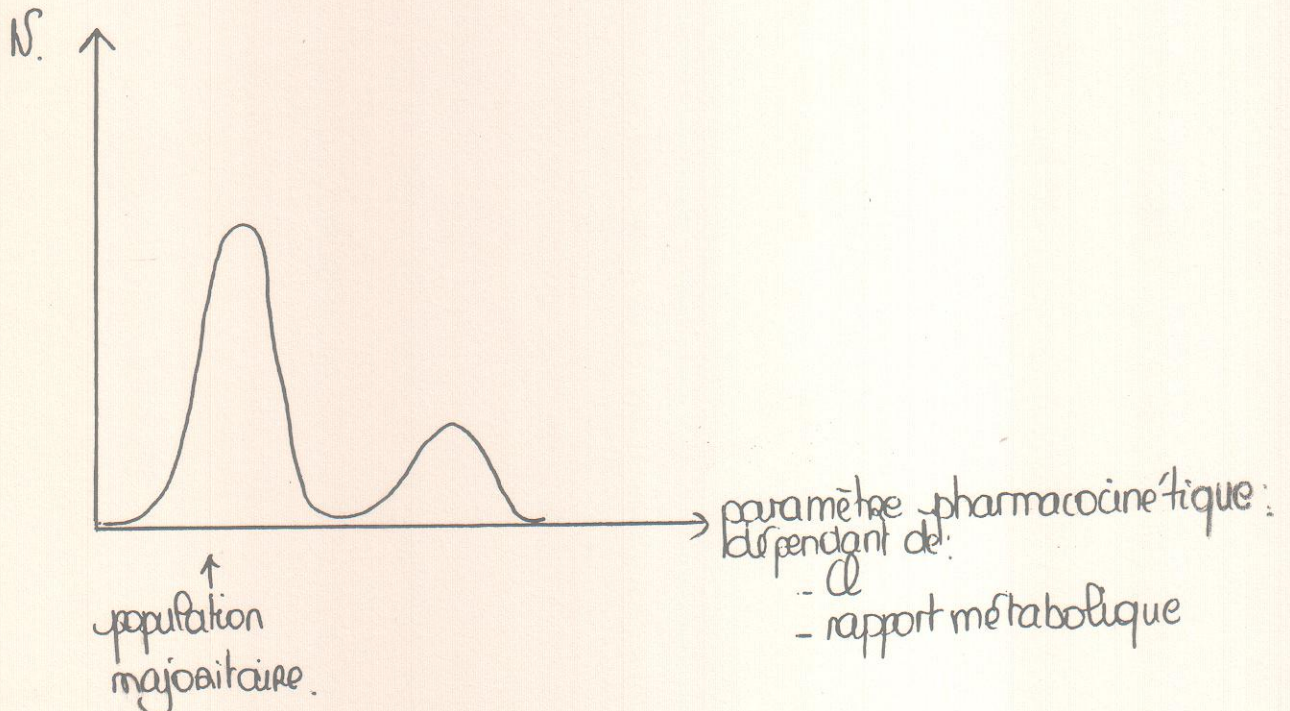
Naturellement on a pensé que ces différences avaient une explication génétique. On a postulé qu'il existe un polymorphisme génétique qui se traduit par l'existence, la coexistence d'individus ayant pour certains des caractéristiques en quelque sorte "normales" et pour d'autres des caractéristiques très différentes expliquant ces variations de réponse.

#### \* Définition

C'est l'étude de ces polymorphismes qu'on regroupe dans le terme de pharmacogénétique, ce terme ne recouvre que des polymorphismes d'origine pharmacocinétique, qui ont une expression pharmacocinétique. Pas de pharmacogénétique quand les réponses pharmacodynamiques sont différentes entre les individus. On ne sait pas distinguer bon et mauvais répondeur sur le plan clinique.

#### \* Expression

Le polymorphisme s'exprime par une distribution bimodale







On a 2 populations :

- une population majoritaire correspondant à la population "normale".
- une population minoritaire exprimant la différence génétique dont l'expression se fait au niveau de la pharmacocinétique.

### \* Répartition

On considère qu'il y a toujours une répartition en 2 populations, si l'expression du rapport métabolique, on distinguera :

- les métaboliseurs lents
- les métaboliseurs rapides

Il n'y a pas de métaboliseurs moyens.

On dit souvent des métaboliseurs normaux, si on détecte une différence génétique, la population normale se range dans la population moyenne.

La répartition existe dans une même population (dans une population qu'on pense homogène).

Cette répartition peut exister de façon inter-ethnique.

Ex. : polymorphisme d'acétylation

Il existe des acétylateurs lents  
des acétylateurs rapides, population normale

On a constaté qu'il existe 100 % d'acétylateurs rapides chez les Esquimaux  
20 % chez les Egyptiens

Il peut exister des cas de figures intermédiaires.

### 1.2- Différents polymorphismes

Concernant des différences de métabolisation, différence au niveau des enzymes de transformation avec un polymorphisme d'acétylation, le premier qui a été découvert car c'est à lui qui explique les manifestations d'EI sur une petite partie de la population qu'on traitait de la tuberculose par ISONIAZIDE INH avec l'apparition de polynévrites chez certains patients.

Ces polynévrites sont expliquées par l'existence d'acétylateurs lents qui contribuaient à une faible inactivation de INH donc à un faible surdosage.

Ce polymorphisme existe pour d'autres médicaments : caféine, Nitrazépan, Sulfamerazine (Sur VIDAL 82 - sulfaméthazine nous est inconnu ?).

### \* Polymorphisme d'hydroxylation

Lié au pouvoir hydroxylateur du foie, ce polymorphisme fut découvert lors d'administration de la Débrisoquine (anti-HTA utilisé en Angleterre), ce produit se métabolisait différemment chez les hydroxylateurs lents (rapides = normaux), ce polymorphisme fut retrouvé chez un autre médicament ; Spartéine d'où l'appellation "Polymorphisme à la Débrisoquine ou à la spartéine". Il existe environ 30 médicaments dont la métabolisation est déterminée par ce polymorphisme.

### \* Autres plus rares, polymorphismes de

- parahydroxylation de la méphénytoïne
- sulfoxydation avec la carboxyméthyl
- l'oxydation de la Tolbutamide
- l'oxydation de la Nifédipine

cystéine

A côté de ces polymorphismes concernant surtout le mécanisme de biotransformation.





G A S P A

Il existe un polymorphisme :

- de la choline estérase
- du transfert du lithium
- du système d'oxydoréduction du glutathion (détoxication des peroxydés)
- du système HLA ayant une expression sur les médicaments

Ce système est en complète évolution, malgré tout il y a peu de traduction au niveau de la conduite thérapeutique.

## 2 - Conduite thérapeutique

Si on comprenait le polymorphisme, on gèrerait mieux la conduite thérapeutique.

### 2.1- Objectifs

#### 2.1.1- Amélioration de l'efficacité thérapeutique

##### • Par une augmentation de la posologie

\* Chez les métaboliseurs rapides, extensifs, le risque d'inefficacité thérapeutique est augmentée. En fait, ce type de situation se trouve rarement car cela voudrait dire qu'il existe un autre type de catégorie : population super-extensive ; la population normale étant extensive.

Sauf dans le cas d'un patient super extensif à la Débrisoquine donc il métabolisait de façon importante la Nortriptyline, ils n'ont jamais pu avoir un quelconque effet thérapeutique quelque soit la dose administrée.

\* Chez les métaboliseurs lents

Augmentation de posologie pour les prodrogues, il peut y avoir un risque d'inefficacité thérapeutique.

##### • Par diminution de la posologie

Chez les métaboliseurs lents-limités, on a pensé faire un ajustement thérapeutique en diminuant cette posologie.

#### 2.1.2- Diminution des E.I

Le risque iatrogène augmente chez le métaboliseur limité par augmentation du P.A et de ce fait il suffirait de diminuer la posologie pour en quelque sorte limiter l'apparition de ces E.I

#### 2.1.3 - Développement du médicament

L'existence de ces polymorphismes fait que si un médicament est développé dans un pays, il est possible que son utilisation dans un autre pays sur les mêmes bases que le pays où il a été développé ne soient pas correctes, compte tenu de ce polymorphisme.

Il existe une considération ethnique lors du développement du médicament, on distingue trois populations :

- population caucasienne toutes ethnies à l'exclusion de la
- population noire
- population jaune





C'est à dire que lorsqu'on développe un médicament dans le cadre de la population caucasienne, on aboutit à des résultats qui sont à vérifier sur le plan métabolique si on veut appliquer ces médicaments à une population jaune.

Les médicaments développés au Japon (leader pour les antibiotiques) sont retestés en phase I lorsqu'on compte les développer en France pour tenir compte d'une éventuelle différence de métabolisation).

## 2.2- Réalisation pratique - Application

Pour tenir compte de ces notions, il faut envisager 3 modalités.

### 2.2.1 - Phénotypage

Faire le phénotypage de l'individu à traiter.

(Acétyleur - hydrolyseur - lent-rapide)

Voir s'il fait partie d'une population normale ou anormale. Pour cela on utilise différentes techniques ou des marqueurs.

On regarde si le patient hydrolyse/acétyle bien ce marqueur.

C'est une opération lourde, le phénotypage n'intervient jamais dans la thérapeutique, il est mis en oeuvre dans les unités de phase I. Cela permet de phénotyper les individus en particulier les métaboliseurs lents. Risque de survenue d'effets indésirables ; surdosage.

### 2.2.2 - Génotypage

Essayer de retrouver au niveau du génome des signes qui permettent de différencier l'expression du polymorphisme.

Il existe des équipes qui commencent à génotyper les sujets sains lors d'essais.

### 2.2.3 - Concentration sanguine

Principe : Dosage du médicament

Exemple INH : le suivi thérapeutique de l'INH, ceci pour intégrer la notion de métaboliseur lent-rapide.

Si forte concentration : surdosage donc on estime que le patient est métaboliseur lent.

Réalisation : Ce type de dosage n'est fait que dans quelques circonstances.

INH - population à risque - personne âgée

## II - ETATS PHYSIOLOGIQUES

### 1 - Enfant

#### 1.1- Données

Enfant : jeune âge.

On distingue 4 périodes :

- période néonatale : nouveau-né - naissance à 1 mois
- nourrisson : 1 mois → 30 mois
- enfant : 30 mois → 11 ans
- grand enfant : 11 ans → 15 ans









G A S P A

- Concurrence par fixation d'autres produits. Ex. : bilirubine, AG libres qui vont entrer en compétition avec les médicaments.

### - Biotransformation

Elle est diminuée selon 2 mécanismes :

- les réactions métaboliques de phase 1 (oxydation, déalkylation, hydroxylation...) qui sont réalisées le plus souvent par les monooxygénases à cyt. P450 sont réduites chez les prématurés, nouveau-nés dans les premiers jours de la vie.
- Il en est de même pour les réactions de phase II : conjugaison (sulfo-glycine conjugaison voisine de l'adulte) ; la glucuroconjugaison est diminuée, se retrouve aux valeurs de l'adulte vers 3 ans.  
tendance à l'accumulation du médicament.

### - Excrétion

Diminution (en général) des fonctions rénales : sécrétion, réabsorption, filtration, l'ensemble de ces modifications vont entraîner une tendance à l'accumulation.

Résumé : La distribution, la biotransformation, l'excrétion vont toutes dans le même sens, une tendance à augmenter la t1/2, tendance à l'accumulation, au surdosage si des modifications ne sont pas apportées.

## 1.1.2 - Données pharmacodynamiques (et cliniques)

Phase II - III de l'essai (voire phase I pour la toxicité).

### • Effet favorable

On considère qu'on manque de connaissances sur l'effet favorable chez l'enfant et ce constat repose sur le fait qu'il y a insuffisamment d'études réalisées chez l'enfant. Souvent ces essais sont tardifs, ne sont faits que pour l'AMM et ne sont pas réactualisés par la suite au fur et à mesure de l'utilisation du médicament.

On utilise un médicament chez l'adulte, puis on passe à l'enfant, il devrait y avoir une évaluation clinique, pas d'évaluation clinique généralement.

Pourquoi ce constat ? Plusieurs raisons :

- le faible intérêt des firmes pour l'indication pédiatrique à cause du faible marché sauf exception.
- elle a attiré à l'essai clinique chez l'enfant : problème éthique, le consentement est difficile à obtenir, la notion de placebo est moins acceptée.
- sur la méthodologie même, le monde du prescripteur pédiatrique est un peu en retard sur l'adoption d'une méthodologie efficace pour un essai, essai comparatif avec un groupe contrôle éventuellement un groupe placebo..

Ce constat est regrettable pour des raisons scientifiques, il existe des particularités pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, des pathologies exclusivement pédiatriques. Pour des raisons éthiques, s'il existe des médicaments pour l'adulte, il semble illogique de ne pas pouvoir l'utiliser chez l'enfant.





G A S P A

• Effets indésirables

\* *Facteurs de risques*

Liés à l'immaturation, à la croissance, à la pharmacocinétique, à la sensibilité des récepteurs, à la pathologie. Ces facteurs jouent surtout chez le nouveau-né, nourrisson et diminuent par la suite.

\* *Effets rencontrés*

◆ Habituels par susceptibilité accrue

L'intensité de ces effets peut être majorée à cause de l'immaturation, la pathologie particulière de l'enfant.

Ex. : - Ampicilline donne des réactions cutanées chez l'adulte encore plus chez l'enfant  
- Morphiniques : sédatifs chez l'adulte, plus chez l'enfant  
- Anticonvulsivants : Lupus érythémateux chez l'enfant  
- Neuroleptiques : réactions extrapyramidales majorées

◆ Originaux par interférence

- Avec la maturation

Intervient surtout chez le nouveau-né.

. Hyperbilirubinémie néonatale avec augmentation du risque d'ictère nucléaire. (En tout cas cette augmentation de bilirubine est toxique pour les tissus et particulièrement le système nerveux central du nouveau-né en Pharmacologie Clinique GIROUD MATHE MEYNIEL p. 160)

. L'hypertension intracrânienne due à l'acide nalidixique

. Stérilité chez un jeune garçon traitée par immunosuppresseur

. Gray baby syndrome dû à chloramphénicol chez nouveau-né

◆ Methémoglobinémie induite par certains médicaments

- Avec la croissance donc intervenant plus tard.

Retard de croissance après traitement par glucocorticoïdes, tétracyclines, hormones androgènes, coloration des dents en jaune avec tétracyclines

**1.1.3 - Données épidémiologiques**

Peu de données chez l'enfant.

• Prescription et automédication

La plupart des médicaments utilisés chez l'enfant sont prescrits par le médecin, mais il existe une automédication en particulier avec les vitamines et les produits antipyrétiques.

• L'observance médicamenteuse

Est relative, mise en cause par la nature de l'affection, du degré de compréhension de l'enfant par son entourage, de la nature du prescripteur (hospitalier - autre), de la forme galéniques, goût du médicament qui est un facteur d'observance.

**1.2- Conduite thérapeutique**





G A S P A

### 1.2.1 - Avant la prescription thérapeutique

Deux notions en relation à B/R

- Abstention thérapeutique  
Plus d'abstention que l'enfant est jeune, nouveau-né, nourrisson
- Si décision de traiter  
Spécialiste voire hospitalier  
on va faire en sorte de bien choisir le médicament pour éviter les médicaments ayant une potentialité élevée d'effets indésirables chez l'enfant.  
Thérapeutique adaptée à l'enfant.

### 1.2.2 - Prescription thérapeutique

#### 1.2.2.1- Médicaments prescriptibles

Deux situations ↔ réalité hospitalière

#### **\* Médicaments à situation "normale"**

Médicaments ayant une indication et/ou une contre-indication pédiatrique dûment mentionnées

##### • Indications

Médicament ayant une AMM pédiatrique, avec indication d'utilisation chez l'enfant voire exclusivement pédiatrique qui sera accompagnée d'une posologie pédiatrique. Ces médicaments auront été testés chez l'enfant et cette évaluation a conduit à la mise en évidence d'un effet et la concrétisation par l'AMM. On parle assez souvent si l'indication n'est pas exclusivement pédiatrique "d'AMM d'extension pédiatrique".

##### • Contre-indications officielles - normales

Contre-indications ne résultent pas d'essais mais d'une réflexion, de ce qu'on peut en déduire de leur utilisation chez l'adulte.

Ex. : quinolone 2e génération, contre-indication chez l'enfant car a des effets osseux.  
chloramphénicol Gray baby syndrome

#### **\* Médicament à situation "ambiguë"**

Sur 2 points :

##### • Indication

Il peut y avoir des médicaments qui n'ont pas d'AMM pédiatrique, pas d'indication pédiatrique, assez souvent cette situation s'accompagne de l'absence de posologie pédiatrique, absence même de la forme due à l'insuffisance de l'évaluation clinique chez l'enfant. Malgré tout, il va y avoir une volonté de l'utiliser chez l'enfant à partir de ce que l'on sait chez l'adulte.

Ex. : L'antibiotique marchant chez l'adulte, on aura tendance à l'utiliser chez l'enfant. En faisant ainsi, on prend des risques, on n'est pas sûr de l'effet bénéfique et on ne contrôle pas les effets indésirables y compris quand on essaie d'ajuster la posologie.





G A S P A

- Contre-indication

Problème : l'octroi de l'AMM.

Ex. : Développement d'un antibiotique, présentation à la commission d'AMM, tendance à priori ne pas refuser l'AMM chez l'adulte.

Mais, pour éviter la dérive vers les enfants, émission d'une C.I de principe.

C.I n'est pas basée sur des preuves scientifiques elle est mise juste à titre de sauvegarde et précautions.

1.2.2.2 - Posologie (individualisée)

- Posologie existante

- AMM et VIDAL

La posologie figurant dans l'ampliation d'AMM, figure dans le VIDAL.

- Pharmacopée

Posologie officielle. Au niveau de la Pharmacopée, il y a effectivement la notion de posologie

pour 3 catégories de patients, d'âge :

0 à 1 mois

1 à 30 mois (dentition, changement de l'alimentation)

30 mois à 15 ans

La Pharmacopée fait état de posologie usuelle, introduit des mentions spéciales qui indiquent que le médicament ne peut être utilisé jusqu'à un certain âge.

Tétracycline : éviter avant 8 ans : Imipramine à partir de 6 ans, morphiniques éviter chez le nourrisson.

La dose est exprimée par 24 h avec parfois une indication : ne pas dépasser telle dose à tel âge.

Ticarcilline sodique ne pas dépasser 15 G/24 h

Carbamazépine ne pas dépasser 200 mg/24 h

Si posologie officielle manque ajustement à partir de la posologie de l'adulte





G A S P A

RONEO IV du 29/03/95  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

ESOAVELOMANDROSO H  
RENAUD C.

### - Posologie absente

Il faut faire un ajustement qui est identique à celui fait lorsque l'on développe le médicament et que l'on veut faire un essai chez l'enfant.  
On ajustera par rapport à la posologie de l'adulte.

#### \* Posologie en fonction de l'âge

Règle de FRIED pour l'enfant de moins d'un an  
$$\frac{\text{dose adulte (DA)} \times \text{âge (mois)}}{150} = \text{D.E}$$

Règle de YOUNG pour l'enfant de 2 ans et plus.  
$$\frac{\text{DA} \times \text{âge (années)}}{\text{âge (années)} + 12} = \text{D.E}$$

#### \* Posologie en fonction du poids

Règle de CLARK

$$\frac{\text{DA} \times \text{poids enfant (kg)}}{70} = \text{D.E}$$

Posologie la plus adaptée chez l'enfant donnant la quantité/kg/24 h

#### \* Posologie en fonction de la surface corporelle calculée en fonction du poids et de la taille

Règle de CLARK

$$\frac{\text{DA} \times \text{surface corporelle enfant}}{\text{surface corporelle adulte (1,73)}} = \text{D.E}$$

Cette posologie utilisant la SC, est la plus précise, elle est utilisée pour les médicaments cytostatiques. (SC = surface corporelle)

La posologie par poids conduit à des posologies non convenables, la posologie pour un enfant de 1 an devrait être égale à 25 % de celle de l'adulte, pour un enfant de 10 ans, 65 % de celle de l'adulte. C'est sensiblement le résultat obtenu avec la SC. Par contre, en utilisant le poids on obtient 15 % au lieu de 25 %  
40 % au lieu de 65 %

### - Posologie chez le nouveau-né (NN)

On prône l'abstention thérapeutique vue l'immaturation de l'enfant.

La posologie sera déterminée empiriquement, seulement en milieu hospitalier. Ce seront donc des experts ayant une certaine pratique hospitalière, car l'évaluation chez le NN n'a jamais été faite.

#### 1.2.2.3- Formes et voies d'administration

\* **Voie orale** : la plus utilisée aussi souvent que possible. Chez les enfants, cette voie nécessite beaucoup de patience et d'habileté.





G A S P A

Il existe néanmoins des formes agréables telles que les sirops aromatiques qui nécessitent qu'une prise.

- \* **Voie intraveineuse** : utilisée en cas d'urgence et on administre une forte posologie.
- \* **Voie intramusculaire** : peu utilisée car elle est source d'infection et de rétraction musculaire.
- \* **Voie rectale** : voie fréquente chez le nouveau-né
- \* **Voie locale** : utilisée de la même manière que chez les adultes

Quand il n'y a pas d'indication pédiatrique et donc pas de forme pédiatrique adaptée. Il est nécessaire de préparer ces formes en tenant compte de l'ajustement posologique. Cela est facile lorsque la forme est liquide : solution I.V.

Il existe un problème pour la voie orale sèche comme les comprimés, il faut donc des transformations en solution, suspension ou poudre en dose unitaire différente de celle du comprimé.

De plus, il y a un risque d'inexactitude de la dose lors du <sup>fractionnement</sup> ~~fonctionnement~~ de la forme sèche, mais aussi un risque de contamination microbienne d'incompatibilité avec l'excipient et de bioéquivalence.

Il y a un problème de responsabilité, car à priori, il n'est pas possible de "toucher" une spécialité pharmaceutique, à partir du moment où l'ouverture est faite, la responsabilité est partagée par le pharmacien et le prescripteur.

Le pharmacien est tenu de suivre la loi Talon, qui a été érigée en raison des abus de déconditionnement surtout pour les régimes d'amaigrissement.

Cette loi affecte tous les autres secteurs de préparation (alimentation parentérale).

#### 1.2.2.4- Expression de la prescription

La rédaction de l'ordonnance : âge, poids, surface corporelle, nombre de prises par 24 heures, la dose, la voie, la durée du traitement.

Il est nécessaire d'expliquer le traitement aux parents, et de parler du problème de l'automédication.

#### **1.2.3 - Après la prescription : la surveillance**

D'autant plus que c'est un enfant en bas âge, il est rare que l'on calcule la concentration plasmatique, sang en milieu hospitalier.

## **2 - Personne âgée**

### **2.1- Données**

Définition : Durée de vie augmentée surtout chez les femmes.

Sur le plan thérapeutique c'est une personne > 65 ans, cette limite intègre les 2 spécificités de la personne âgée : modification physiologique et biologique importantes.

Souvent, il y a une polyopathie.

#### **2.1.1 - Données pharmacocinétiques**

Absorption : Grand nombre de modifications physiologiques  
Augmentation du pH gastrique  
Allongement du temps de vidange  
Diminution de la mobilité intestinale





Diminution de la surface de résorption  
Diminution du flux sanguin intestinal, d'où une diminution de la résorption, mais en fait ce n'est pas le cas il n'y a qu'une petite modification de la biodisponibilité qui se traduit par un retard de résorption.

Premier passage hépatique important, la diminution de la biotransformation va jouer dès le 1er passage pour les médicaments à fort captage hépatique : risque de surdosage.  
(Ex. : propranolol).

Distribution : modification du volume de distribution en liaison avec la modification des compartiments liquidiens, diminution eau corporelle, modification de la composition tissulaire avec augmentation des tissus adipeux de 20 à 30 % aux dépens de la masse maigre jusqu'à 70 ans. Après il y a diminution du tissu adipeux.  
Selon le caractère hydrophile ou lipophile, le Vd augmente ou diminue.

*Augmentation de*

Fixation protéique : ~~Augmente~~ <sup>Augmente</sup>  $\alpha_1$  lipoprotéine qui est un marqueur du processus inflammatoire. Or, il y a plusieurs médicaments qui se lient à l' $\alpha_1$  lipoprotéine :  $\beta$  bloqueurs, antidépresseurs voient leur forme libre diminuée et donc leur Vd diminué.

Biotransformation : Modification importantes <sup>tion de</sup> flux sanguin hépatique et diminu <sup>tion de la</sup> ~~clearance~~ hépatique, diminu <sup>de la</sup> ~~captage~~ hépatique (biotransformation) par affection de l'activité microsomiale et du fonctionnement du cytochrome P450.  
Cette diminution affecte tous les médicaments à forte clairance H, diminue 1/2 vie d'où une tendance à l'accumulation.

Excrétion rénale, -diminu <sup>tion de</sup> ~~le~~ débit rénal R, diminu <sup>de la</sup> ~~la~~ filtration glomérulaire de la sécrétion tubulaire et de la résorption ;  
*-augmentation du pH urinaire*

Une insuffisance rénale accentue la chute de la filtration glomérulaire, nécessitant la détermination de la Cl à la créatinine qui est le reflet de l'état rénal.  
Le recueil urinaire précis est difficile chez la personne âgée d'où l'utilisation de la créatinémie.

$$Cl_{creat} = \frac{(150 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{créatinine sérique (mmol/l)}}$$

Bilan : Diminution de l'excrétion avec tendance à l'accumulation d'où augmentation 1/2 vie et en regard tendance à un surdosage pour un médicament à élimination rénale.

Quand on fait la somme de toutes ces modifications comme chez l'enfant il y aura un risque de surdosage, il faudra ajuster la posologie.

### 2.1.2 - Données pharmacodynamiques (et cliniques)

Effet thérapeutique : même situation que pour le jeune enfant, les effets favorables ne sont pas démontrés car les essais ne sont pas réalisés chez les personnes âgées. La réalisation de l'essai clinique est difficile surtout en ambulatoire → pas d'indication en gériatrie, pas de posologie chez les personnes âgées voire des formes inadaptées.

Apparition des effets indésirables habituels chez l'adulte normal mais avec une susceptibilité accrue, il y aura donc des effets indésirables centraux avec psychotropes (confusion, désorientation), avec les AMT malaise, chute.

La constipation, la rétention urinaire, l'assèchement buccal sont des effets courants.

Effets indésirables peu habituels : Insuffisance rénale lors de traitement avec A.I, diminution de la sensibilité pour les médicaments du système adrénergique comme le propranolol.





RONEO IV du 30/03/95 - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - Pr FERRY

RENAUD C.  
ESOAVELOMANDROSO

### 2.1.3 - Données épidémiologiques

#### • CONSOMMATION DE MEDICAMENTS

Les études montrent que les sujets > 65 ans représentent 14 % de la population, alors qu'ils représentent 30 % de la consommation globale. Cela veut dire que la dégradation de la vieillesse plus les pathologies entraînent une grosse consommation de médicaments. La dernière année de la vie représente 30 % des frais de la Sécurité Sociale : les personnes âgées coûtent cher en soins et médicaments.

Problème : acharnement thérapeutique durant les dernières années de la vie. Dans certains pays on ne soigne plus les gens en fin de vie.

#### • PRESCRIPTION ET/OU AUTOMEDICATION

A ce niveau là, il y a quelques données. D'une part, il existe assez souvent une prescription multiple car il y a des consultations auprès de différents médecins d'où l'essai de la mise en place d'un dossier médical.

L'automédication est presque une règle chez la personne âgée.

#### • OBSERVANCE ET PRISE EN CHARGE

Les personnes âgées ont des problèmes de compréhension du traitement d'où une mauvaise observance et parfois des erreurs.

Le problème est accentué par un handicap : mobilité manuelle (blister) ; si la personne est seule.

Les personnes âgées compte tenu de l'enjeu économique sont une population bien étudiée.

## 2.2- Conduite du traitement

### 2.2.1 - Avant la prescription du traitement

Abstention de traitement ou non :

Accentuée par des opérations préliminaires qui sont :

- diagnostic
- anamnèse médicaments sérieuse qui est l'historique pour savoir ce qu'il a pris, ce qu'il est entrain de prendre.

Après se pose le problème de l'abstention elle-même, dans ce cas il faut évaluer l'intérêt du traitement.

Il faut se rappeler que les médicaments apportent des effets indésirables et peuvent les rendre malade : 1 personne âgée/5 est victime d'accident iatrogène.

1 hospitalisation/20 est liée a un accident de traitement.

Il faut estimer le ratio B/R.

S'il prend la décision de ne pas prescrire, il peut être tenté d'interrompre le traitement en cours.

L'abstention doit être ciblée sur certains médicaments à risque, presque tous les médicaments qui constituent une sensibilité accrue : AVK chez le diabétique.





G A S P A

## • TRAITEMENT PREVENTIF ET/OU CURATIF

Le traitement préventif doit être réduit en particulier celui qui a pour but de réduire les facteurs de risque.

Traitement HTA = traitement diminuant facteurs de risque

Correction de la tension artérielle est remise en question compte tenu de l'âge.

On doit privilégier le traitement symptomatique ce qui a pour intérêt de soulager et contribuer à une certaine qualité de vie.

## • TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE ET/OU ETIOLOGIE

On n'a pas à se préoccuper du traitement étiologique.

### 2.2.2 - Prescription du traitement

## • MEDICAMENTS PRESCRIPTIBLES

Médicaments à indication gériatrique, mais il y en a qui ne le sont pas. De plus se pose le problème de gradient dans la décision.

Il est recommandé d'utiliser des médicaments : (pas forcément gériatrique).

- Ce ne sont pas forcément les plus anciens, ni le plus nouveau  
Médicaments anciens mal évalués  
Pas de nouveau médicament car n'apporte pas un plus considérable
- Choisir le médicament le moins dangereux, ayant le moins d'effets indésirables et une grande marge thérapeutique.
- Si équivalence de traitement : prendre le moins cher.
- Si alternative utilisée la plus simple, l'idéal est une mono-prise, mono-injection quotidienne.
- Forme galéniques qui sera la plus prise (problème galénique)

## • STRATEGIE THERAPEUTIQUE

- Posologie (individualisée).

- *Posologie existante* : indication gériatrique accompagnée d'une posologie → la suivre.  
Il n'existe pas de Pharmacopée chez la personne âgée.

- *Posologie absente* : ajustement

Indications gériatriques mais propositions de posologies floues.

Quand il n'y a pas d'indication gériatrique il n'y a pas de posologie adaptée donc il faut la créer.

Il faut faire un ajustement posologique, qui s'établit à partir de posologie adulte (non âgé)  
Il existe des propositions mais elles sont empiriques et ne sont pas souvent acceptables.

Ex. : - division de la dose en 2 : en général sous dosage

- traitement intermittent avec une fenêtre, administration pendant 4 à 5 jours puis arrêt 1 à 2 jours.

Technique ancienne (à cours même chez l'adulte) c'est une modalité thérapeutique :  
posologie obsolète. Ex. : cardiotonique.

Ce type d'administration n'a aucune justification pharmacocinétique,  
pendant l'administration totale → surdosage  
pendant fenêtre → sous dosage

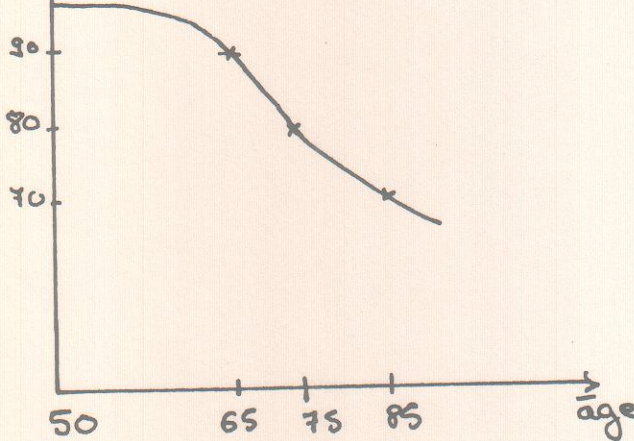




La fenêtre est faite pour éviter une accumulation, elle contribue surtout à une élimination, qui fait passer sous un seuil de concentration pour suivre l'activité.

- adaptation de la posologie en fonction de l'âge.

Intervention de la règle de FREEMAN  
% dose administrée



La règle joue à partir de 65 ans (à la rigueur avant 50 ans).

La règle de FREEMAN indique qu'il faut diminuer de 10 % à partir de 65 ans.

Diminuer la posologie en fonction du poids, il semble que c'est la meilleure adaptation posologique.

Il existe une équation de ROWCAND et TOZEL (livre sur la pharmacocinétique).

Technique de ROWCAND ne s'adresse qu'aux médicaments à élimination urinaire.

$$DA = \frac{(140 - \text{âge}) \text{ poids (en kg)}}{1660} = \text{dose d'entretien chez personne âgée}$$

Cette équation contribue à une linéarisation entre 30-90 ans.

- Adapter la posologie sur certains paramètres biologiques. Ex: *Clairance de la créatinine ou créatininémie transformée en clairance.*

Adaptation en fonction de la clairance ; filtration médicamenteuse.

Il existe des abaques d'adaptation posologique.

### • FORMES PHARMACEUTIQUES ET VOIES D'ADMINISTRATION

**Voie orale** : reste la plus simple et la plus utilisée, encore faut-il que la personne soit capable d'extraire le comprimé, ou d'ouvrir le flacon, ou qu'elle soit capable de l'avalier (frein parfois par la taille des comprimés et des gélules).

- granulés à dissoudre, effervescents → intéressants pour personne âgée

- le goût doit être acceptable. Les aromatisants de ces formes contribuent assez souvent à lasser la personne âgée.

La personne âgée chez elle ou en Institut utilise des moyens qui facilitent la prise, gélule défaite, comprimé pilé, introduction de ceux-ci dans soupe, yaourts, confiture.





G A S P A

Trois question = trois problèmes :

- les comprimés gastro-résistants n'ont pas à être cassés
- il existe un problème de biodisponibilité, comprimé pilé dans un yaourt, n'a pas la même biodisponibilité qu'un comprimé pris dans un estomac vide.
- problème médico-légal mais qui est réduit.
- Exclure les formes où il faut compter, exemple : gouttes.

**Voie intramusculaire** : Elle peut contribuer à une bonne efficacité, de plus on est sûr que le médicament est pris.

Le fait de l'administration quotidienne contribue à un passage infirmier qui permet une surveillance et une communication si la personne est seule.

La personne âgée a une masse graisseuse qui est faible, donc il y a une faible résorption et par conséquent des risques d'abcès in situ.

Chez la personne âgée la voie intramusculaire peut être douloureuse → de plus c'est un acte coûteux.

**Voie intraveineuse** : Plus utilisée en milieu hospitalier, urgence mais administration plus facile.

Ex. : médicaments administrés en perfusion ceci permet d'avoir une concentration sans fluctuation et évite l'administration en bolus qui correspondent à des à-coups thérapeutiques, préjudiciables chez la personne âgée.

A l'hôpital, on considère que les personnes âgées sont beaucoup traitées par voie intraveineuse et donc il y a un risque de surinfection.

**Voie percutanée** : intéressante → patch

Grande quantité absorbée lors de l'utilisation de cette voie, il en est de même pour la voie rectale.

- 12 % les préfèrent
- 15 % les refusent

Mais il peut y avoir une absorption lente et irrégulière.

## • SCHEMA THERAPEUTIQUE

Si le médicament est prescrit, il faut une prescription qui soit la plus compréhensive possible. Eviter la prescription de beaucoup de médicaments malgré la polyopathie. Il faut limiter le nombre de prise dans la journée.

## • EXPRESSION DE LA PRESCRIPTION

Sous forme d'ordonnance.

Correctement écrite, mieux → dactylographiée.

Déterminer l'horaire de prise par rapport aux repas (surtout qu'il existe une ritualisation des repas).

Chez la personne âgée, il faut "vendre" l'ordonnance, la négocier, l'expliquer.

La personne âgée a des difficultés à adhérer à une proposition, mais après elle a du mal à s'en détacher.

### 2.2.3 - Après prescription (surveillance)

La surveillance doit être rapprochée car l'apparition des effets indésirables risque de déstabiliser rapidement la personne.

La personne âgée offre une certaine inertie par rapport à la pathologie iatrogène → cela doit conduire à arrêter rapidement le traitement.

Notion de l'inefficacité thérapeutique apparente, dans ce cas vérifier impérativement que le traitement est pris. (Bonne observance).





G A S P A

### 3 - Femme enceinte - Grossesse

#### 3.1- Données

##### 3.1.1 - Données pharmacocinétiques

Etat particulier car il y a 2 pharmacocinétiques qui interviennent : pharmacocinétique femme  
pharmacocinétique foetus

Entre ces deux, il existe une barrière foeto-placentaire.

#### Pharmacocinétique chez la femme

Elle va varier, car il existe une *inondation* hormonale → modification des paramètres pharmacocinétiques.

Augmentation temps vidange gastrique

Diminution motilité intestinale

Modifications des sécrétions : diminution sécrétion acide stomacale, augmentation mucus  
pH modifié

L'ensemble de ces modifications entraîne :

Diminution de la résorption des médicaments

Retard de la vitesse de résorption avec exception en relation avec propriétés des molécules (Etat de ionisation varie en fonction du pH)

Augmentation de la résorption dans cas particuliers.

#### - Distribution

Augmente volume circulant, augmente quantité sanguine, augmente eau corporelle totale.

Diminue fixation protéique par 2 mécanismes :

- Diminution protéine plasmatique par hémodilution en liaison avec augmentation du volume circulant

- Compétition avec substance hormonale endogène. (Ce problème est plus important par rapport au 1<sup>e</sup> mécanisme).

#### - Biotransformation

Mécanisme contradictoire

Femme sous l'influence P et E

P : inducteur enzymatique donc tendance à augmenter le mécanisme de dégradation des médicaments

E : inhibiteur enzymatique

Effets opposés → résultat faible variation, cela dépend des produits.

P = progestérone

E = oestrogène





G A S P A

- Excrétion

L'élimination biliaire : effet cholestatique donc diminue élimination biliaire des médicaments  
Ex. : Rifampicine

L'élimination rénale : Augmente flux sanguin rénal, augmente filtration glomérulaire sans modification des autres mécanismes chez femme enceinte.  
Il peut y avoir augmentation clairance à la créatinine, l'ensemble de ces modifications contribue à l'augmentation de l'élimination urinaire des médicaments.





RONEO IV du 03/04.95 - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - Pr FERRY

BOYER S.  
PAILLOUD F.

## - Passage placentaire du médicament

### • MECANISME

Le placenta constitue une barrière et les mécanismes de passage sont identiques à tous les mécanismes de franchissement de membrane. Seule la fraction non ionisée passe. Le passage dépend du pH, du pKa, de la liposolubilité, du PM.

Conséquence : En pratique, le placenta ne peut être considéré comme une barrière car si le médicament est non ionisé, liposoluble et faible PM, il passe.

### • FACTEURS

Ils conditionnent le passage.

- \* **Le gradient de concentration** entre la circulation maternelle et foetale du médicament.
- \* **La circulation maternelle** : le débit est modifié au terme de la grossesse et contribue à augmenter le passage.
- \* **Le placenta** : Son état de maturation fait que l'épaisseur de l'épithélium trophoblastique diminue au cours de la grossesse ( $25 \mu \rightarrow 2 \mu$ ) ce qui facilite le passage placentaire.
- \* **Action enzymatique** (déméthylation, déalkylation, hydroxylation...) : c'est sur ces enzymes qu'agit le tabac qui est un inducteur enzymatique.

## - Pharmacocinétique chez le foetus

### • ABSORPTION

Elle correspond au passage placentaire.

### • DISTRIBUTION

Conditionnée par :

- un passage cérébro-méningé facile
- un taux de médicament fixé aux protéines plasmatiques plus ~~faible~~ <sup>faible</sup> par rapport au taux chez l'enfant ou l'adulte.

### • BIOTRANSFORMATION

Elle est importante

- métabolisme peu connu
- les réactions de phase I sont possibles





G A S P A

→ certaines réactions de phase II sont faibles, comme la glucuroconjugaison d'où une accumulation de métabolites intermédiaires qui n'existe pas chez l'adulte (ion carbonium, époxyde, hydroxylamine...) qui peut expliquer certains phénomènes toxiques chez le fœtus.

**Remarque** : cette biotransformation est différente de celle des animaux (rat) d'où une difficulté d'extrapolation chez l'homme.

- **ELIMINATION**

Elle est particulière. C'est un passage en retour vers la circulation maternelle.

Si un médicament a donné un métabolite ionisé, polaire, il aura tendance à s'accumuler chez le fœtus car il ne reviendra pas chez la mère.

### 3.1.2 - Données pharmacodynamiques (et cliniques)

#### - **Acquisition des données**

- **LES ETUDES PRECLINIQUES**

Ont exploré le risque maternel, foetal, le passage placentaire avec la détermination de la tératogenèse (segment II). Les données obtenues ne sont pas suffisantes car le métabolisme foetal est différent chez l'homme et l'animal.

- **L'ESSAI CLINIQUE**

Pour tester les risques maternels et foeto-embryonnaires. Ils sont insuffisants car :

- déficit d'essais chez femme
- déficit d'essais chez femme enceinte (problème d'éthique - Loi HURIET)

#### - **Risques maternels**

L'inondation de l'organisme au cours de la grossesse, l'accroissement des besoins métaboliques sensibilisent la femme enceinte aux effets indésirables de certains médicaments.  
Ex. : effet hypertenseur, hypocalcémiant, athéromateux.

#### - **Risques foeto-embryonnaires**

Deux types de toxicité.

- **TOXICITE INDIRECTE**

Un médicament peut être foeto-toxique sans franchir le placenta.

Ex. : médicaments modifiant le métabolisme de la mère (hyperglycémiant)  
médicaments qui diminuent le débit de perfusion placentaire (diurétiques).

- **TOXICITE DIRECTE**

La plus importante. Il existe plusieurs périodes.





G A S P A

**\* Période de préfécondation**

L'administration du médicament peut contribuer à une accumulation de substances toxiques qui vont ensuite avoir des effets par plusieurs mécanismes sur l'embryon.

Ex. : Cas des cytostatiques, antiviraux, spermicides, certains antiépileptiques, lithium, phénothiazines)

**N.B.** : une question se pose : c'est le problème de la possibilité de grossesse chez des femmes atteintes de certaines maladies comme le cancer.

**\* Période péri-implantatoire (J0 à J12-14)**

Il y a une réponse tout ou rien.

Soit la grossesse est stoppée, soit elle continue sans atteinte.

**\* Période d'organogenèse (J15 à J60)**

Période de formation des organes. Il y a une explosion mitotique et toutes les ébauches d'organes interviennent.

Le moindre déséquilibre dû à un médicament risque d'avoir de graves conséquences → possibilité de malformations.

**\* Période foetale (J60 au terme)**

Pas de malformations importantes mais effets toxiques sur tel ou tel organe foetal.

Ex. : cas des anticoagulants, cyclines, corticoïdes, médicaments iodés..

Ex. : possibilité d'avoir une virilisation du foetus femelle par prise de progestatifs androgéniques.

Possibilité d'hémorragie placentaire par des anticoagulants oraux.

Possibilité d'hypothyroïdie par prise d'antithyroïdiens de synthèse.

**- Risques néo-nataux (nouveau-né et enfant)**

• **NOUVEAU-NE**

Par effet de médicaments pris lors de la grossesse ou de l'accouchement ; cas du chloramphénicol, des psychotropes, des analgésiques centraux...

• **ENFANT**

Risques différés dans le temps :

→ lors d'une allergie aux pénicillines

→ lors d'un parkinsonisme si administration chez la mère de neuroleptiques

→ effet "tératogène" du comportement qui se traduit par un retard intellectuel avec les psychotropes, les antiépileptiques, les antimétabolites.

**(N.B.)** : le talc MORANGE est accusé de retards intellectuels chez l'enfant)

→ adénocarcinome du vagin si prise de diéthylstilbestrol chez la mère.

**3.1.3 - Données pharmaco-épidémiologiques**





## - Consommation médicamenteuse

D'après enquête :

- 50 % des femmes enceintes consomment au moins un médicament lors du 1er mois.
- En moyenne, quatre médicaments utilisés pendant la grossesse.

Pourquoi la femme enceinte prend des médicaments ?

- pour supprimer et atténuer nausées, insomnies, vomissements.
- pour soigner une infection banale (rhume, algie dentaire...)
- pour traiter une infection aiguë (bronchite, grippe)
- pour traiter une infection chronique (cancer, diabète, hypertension)

## - Prescription et automédication

Rien à signaler.

### 3.2- Conduite thérapeutique

#### **3.2.1 - Avant la prescription thérapeutique**

- Prévoir l'éventualité d'une grossesse chez toute femme en période génitale.
- Le problème de l'abstention thérapeutique se présente : on se pose la question de la nécessité du traitement, en tenant compte du bénéfice et du risque encouru. Dans la majorité des cas, la femme enceinte n'a pas besoin de médicament pour son état physiologique de grossesse mais nécessite une surveillance et une bonne hygiène de vie. Cependant, une femme enceinte malade doit être soignée.
- Au cas où l'on envisage une thérapeutique, il faudra retirer tous les médicaments contre indiqués pendant le premier trimestre de la grossesse.

Question : Quels médicaments arrêter ?

#### **3.2.2 - Prescription thérapeutique**

### - Médicaments prescriptibles

- Il existe un problème de contre-indication : compte-tenu du manque d'évaluation, les 3/4 des contre indications sont des contre-indications de principe (pour éviter des risques qui n'ont pas été démontrés).
- Obligation éthique de prescrire le meilleur médicament et de respecter les contre-indications de principe.
- Prescription des médicaments autorisés et éviter les médicaments interdits à toxicité directe ou indirecte.

### - Stratégie thérapeutique

- CHOIX DU MEILLEUR MEDICAMENT





G A S P A

**\* Recherche :**

**Source documentaire**

- VIDAL : on y trouve toutes les contre-indications.
- en cas de doute, se renseigner auprès du laboratoire de commercialisation du médicament et/ou au centre de pharmacovigilance
- existence d'une liste de médicaments contre-indiqués :

Inconvénient : elle est rarement actualisée.

**\* Substitution**

Il existe plusieurs propositions

- supprimer aspirine et remplacer par paracétamol
- si diabète : supprimer hypoglycémifiants oraux et remplacer par insuline.
- supprimer anticoagulants oraux et prendre héparine (moins toxique)
- cancer : substitution par une corticothérapie à haute dose pour certains anticancéreux

• **AJUSTEMENT POSOLOGIQUE**

Précaution pour médicaments à forte élimination urinaire, il faudra augmenter les posologies à mesure que le terme approche.

Cas des antibiotiques, anticonvulsivants.

• **TRAITEMENT EN FONCTION DE LA PERIODE**

Il faut tenir compte des périodes sensibles ; la plus sensible est la période d'organogenèse (J15 à J60) c'est-à-dire du 15e jour au 2e mois.

Les documents officiels indiquent trois mois par sécurité pour deux raisons :

- incertitude sur la date précise du début de la grossesse
- le système génital et nerveux n'est pas encore formé

Il faudra donc éviter prise de médicaments pendant cette période ou prendre le bon médicament en essayant d'en prendre le moins possible.

**3.2.3 - Après la prescription thérapeutique**

C'est la surveillance.

Cas où la femme enceinte a eu un médicament non recommandé voire contre-indiqué : deux démarches :

- ① Il faut essayer de déterminer au mieux le véritable risque du médicament. On va donc questionner la firme et/ou le centre de pharmacovigilance.
- ② Estimer le plus précisément possible l'âge de la grossesse au moment du traitement

A partir de là, on prend une décision :

- soit poursuite de la grossesse mais avec une surveillance accrue par médecin et centre de pharmacovigilance
- soit IVG





RONEO IV du 04/04/95 - 8 h - 10 h  
PHARMACIE CLINIQUE - Pr FERRY

BOYER Sandrine  
PAILLOUD Fabienne

## 4 - Femme allaitante - Allaitement

### 4.1- Données

#### 4.1.1 - Préalable : lactation et lait

Le lait constitue une voie d'élimination du médicament. De plus il y a augmentation de l'allaitement maternel

→ préoccupation à ce niveau

#### - Lactation

Il y a maturation de la glande mammaire lors de la grossesse. Il y a augmentation de la sécrétion de la prolactine pour une production de lait variant selon un cycle nyctéméral et selon l'âge de l'enfant.

#### - Lait maternel

- Composition : lipides/glucides/protéines.

Les protéines sont des protéines humaines → il y a moins d'intolérance qu'avec un lait d'origine animale.

Après l'accouchement, il y a le colostrum sécrété pendant 3-4 jours puis un lait de transition jusqu'à la 3ème semaine. Enfin vient le lait définitif.

- Intérêts :

- développement des relations mère/enfant
- diminution de l'incidence de certaines maladies infantiles en raison des lysosymes du lait maternel
- augmentation de la protection contre les maladies infectieuses en raison des ~~Ig~~ Ig  
(Immunoglobulines)
- Apport minéral équilibré
- Bonne digestibilité
- Diminution du risque de contamination bactérienne

#### 4.1.2 - Données pharmacocinétiques : Elimination lactée du médicament

#### - Mécanisme

Il est assez bien connu car on peut faire des prélèvements de lait pour l'analyser quand la mère prend des médicaments.

C'est un transport essentiellement passif à travers une membrane selon un gradient de concentration.





G A S P A

- Il dépend : - du poids moléculaire (PM)  
- du degré d'ionisation  
- de la liposolubilité  
- de la liaison protéique  
- du débit sanguin (assez variable)

Pour certaines substances ionisées, à titre exceptionnel, il peut y avoir un transport actif.

### - Médicaments éliminés

Il existe des listes de médicaments éliminés par le lait. Cette caractéristique figure parfois dans les documentations officielles. En fait, au niveau de l'élimination, l'indication "éliminé par le lait" n'est pas suffisante. Il faudrait préciser la quantité présente dans le lait et surtout la quantité ingérée par 24 h par l'enfant.

→ le risque est mal évalué.

### 4.1.3 - Données pharmacodynamiques et cliniques

#### - Toxicité chez l'enfant

- Toxicité indirecte : certains médicaments sont contre-indiqués chez la mère car ils diminuent la sécrétion lactée.

Ex. : Contraceptifs - Diurétiques - Ergotamine - Atropine - Bromocryptine

- Toxicité directe : on manque d'études

\* Par mécanisme pharmacocinétique :

Ex. : médicaments s'accumulant, ayant une action sur les enzymes hépatiques, entrant en compétition sur la fixation protéique c'est-à-dire tous les médicaments modifiant la cinétique chez l'enfant.

\* Par mécanisme pharmacodynamique

Ex. : Chloramphénicol - Anticoagulants - Antithyroïdiens - Lithium.

#### - Absence de toxicité chez l'enfant

Ex. : Adrénaline - Insuline

Ex. : Médicaments d'élimination lactée et peu absorbés au niveau intestinal (Aminosides)

### 4.1.4 - Données pharmacoépidémiologiques

#### - Consommation médicamenteuse

La prise du médicament chez la femme enceinte existe (Analgésiques - laxatifs - Fer - Antibiotiques - Vitamines - Antiacides...).

#### - Prescription et automédication

Existent toutes les deux.

### 4.2- Conduite thérapeutique

#### 4.2.1 - Avant la prescription thérapeutique





G A S P A

### - Traitement ou abstention thérapeutique

Il faut éliminer certains médicaments (ceux qui diminuent la sécrétion lactée et ceux qui sont d'élimination lactée).

Si on choisit un traitement il faut gérer l'excrétion lactée.

### - Traitement et allaitement

Il y a une alternative. On peut choisir entre le traitement et l'allaitement c'est-à-dire qu'on peut supprimer l'allaitement maternel.

#### 4.2.2 - Prescription thérapeutique et stratégie thérapeutique

##### - Médicaments non contre-indiqués

- L'enfant doit ingérer la dose de médicament la plus faible possible.
  - si la concentration maternelle est maximale il faut arrêter l'allaitement (cette concentration maximale se trouve entre 0,5 et 2 h après la prise du médicament chez la mère) le médicament doit être pris juste après la tétée
- Il faut privilégier les médicaments à 1/2 vie courte.

##### - On doit quelquefois utiliser un médicament contre-indiqué

Il faut alors imposer une alimentation artificielle.

Quand une dose unique de médicament est suffisante ou quand on a une thérapeutique de courte durée, on suspend l'allaitement maternel mais il faut continuer à le collecter pour maintenir la sécrétion lactée.

##### - On peut utiliser un médicament moins formellement contre-indiqué

Si courte durée → on ne fait rien.

Si durée plus longue → arrêt de l'allaitement maternel.

#### 4.2.3 - Après la prescription

Il faut une surveillance rapprochée. Devant un nouveau né nourri au sein et présentant des troubles il faut toujours penser à un problème d'élimination du médicament par le lait.

## 5 - Alimentation

### 5.1 - Bases et principes

#### 5.1.1 - Médicaments à ne pas associer à l'alimentation

##### - Raisons pharmacocinétiques (Absorption)

- Diminution de l'absorption (diminution de la biodisponibilité).

\* Augmentation de la destruction

- milieu gastrique : les lipides retardent la vidange gastrique. Donc les médicaments détruits au niveau gastrique ont une biodisponibilité diminuée

Ex. : Erythromycine base - Lévodopa - Pénicillines





G A S P A

- milieu intestinal : la vidange gastrique se fait plus lentement donc les médicaments se présentent de façon graduelle aux enzymes intestinales → la biodisponibilité diminue  
Ex. : Isoniazide

\* Complexation : Le médicament peut se lier à un constituant alimentaire ce qui diminue la résorption.

Ex. : Tétracyclines avec le  $Ca^{2+}$ , le fer, le magnésium

→ il ne faut pas prendre de tétracycline avec du lait et même globalement pendant les repas

• Ralentissement de l'absorption (diminution de biodisponibilité) ; il y a retard d'arrivée des médicaments dans l'intestin

→ il y a diminution de la vitesse d'absorption

Ex. : Aspirine - Digoxine...

### - Raisons pharmacodynamiques

• Diminution de la tolérance digestive

Ex. : Cytostatiques - Morphiniques - Anesthésiques locaux

→ on prend le médicament loin des repas

ou → on associe un médicament accélérant la vidange gastrique (Métoclopramide).

• Détermination de l'effet

Ex. : Sulfamides hypoglycémifiants : prise avant le repas car ils stimulent la sécrétion d'insuline.

Anoréxigènes : prise 1/2 h avant le repas

Antiacides : 1 à 2 h après le repas dans le pouvoir tampon de l'alimentation disparaît.

### - Raisons pharmaceutiques (Formes des médicaments)

• Les formes perlinguales, les pastilles, les suspensions buvables doivent être prises en dehors des repas.

• Idem pour les comprimés gastro-résistants car ils ont une action plus rapide pris à jeun.

### 5.1.2 - Médicaments à associer à l'alimentation

#### - Raisons pharmacocinétiques (Absorption et 1er passage)

• Augmentation de l'absorption (augmentation de biodisponibilité)

\* Augmentation de la dissolution : les aliments stimulent les sécrétions gastro-intestinales. La présence de bile peut favoriser la dissolution. Le tout est accru par une diminution de transit sous l'influence des aliments.

Ex. : Substances lipophiles

\* Amélioration du transport : le passage membranaire se fait par l'utilisation de transporteurs. En ralentissant le transit les aliments font que les médicaments se présentent de façon plus étalée sur les transporteurs.

→ pas de saturation et augmentation de l'absorption

Ex. : vitamines hydrosolubles





- Diminution de la biotransformation hépatique présystémique  
Il y a augmentation du débit sanguin hépatique par les aliments donc diminution de la biotransformation hépatique.  
Ex. :  $\beta$  bloquant comme le propranolol.

### - Raisons pharmacodynamiques

- Augmentation de la tolérance : beaucoup de médicaments ont une mauvaise tolérance locale (Levodopa - Anti-inflammatoires - Corticoïdes - Biguanides - Théophylline - Sulfamides)  
→ l'alimentation augmente la tolérance gastrique si cela est compatible avec d'autres raisons
- Accentuation de l'effet  
Ex. : cholérétiques augmentent la sécrétion biliaire pendant les repas.  
extraits pancréatiques

### - Raisons pharmaceutiques (Formes du médicament)

Les comprimés double couche doivent être pris pendant les repas si le principe actif le permet.

#### 5.1.3 - Médicaments peu affectés

Pour eux l'alimentation est neutre.  
Ex. : Oxprénolol - Tolbutamide - Ampicilline

### 5.2- Traduction en thérapeutique

#### 5.2.1 - Données

	ASSOCIATION A L'ALIMENTATION			
<u>Données</u> - pharmacocinétiques	+	+	-	-
<u>Théoriques</u> - pharmacodynamiques	+	-	+	-
Attitude thérapeutique	+	?		-

⇒ Tout n'est pas bien défini.

#### 5.2.2 - Les règles

Tout est particulier pour chaque médicament.

→ les règles se traduisent par des catalogues de médicaments à associer ou à ne pas associer à l'alimentation.

Si on ne peut pas prendre son médicament pendant le repas alors qu'on doit le faire :

- utiliser un verre de lait mais problème de compatibilité du médicament avec le lait
- utiliser un grand volume d'eau (2 verres) ce qui facilite la résorption et la dissolution mais on n'atténue pas complètement la mauvaise tolérance.





G A S P A

### III - ETATS PATHOLOGIQUES

#### 1 - Insuffisance rénale

##### 1.1- Données

##### 1.1.1 - Données pharmacocinétiques

L'insuffisance rénale (IR) est responsable d'accidents thérapeutiques car il y a incapacité d'épurer le sang des médicaments.

→ il faut instaurer une bonne thérapeutique.

##### - Absorption

- Voie orale : variable selon les médicaments

Souvent retardée car en plus il y a diminution de l'effet de 1er passage hépatique donc augmentation de la biodisponibilité due à une compétition au niveau hépatique entre les substances endogènes rénales (urée - créatinine) et les médicaments.

- Autres voies (IM - SC) : oedèmes dus à une insuffisance circulatoire. On a une augmentation ou une diminution de la résorption.

##### - Distribution

- Diminution de la fixation protéique car modification de la structure des protéines et diminution de la quantité d'albumine. Cela joue surtout dans le syndrome néphro~~logique~~<sup>lique</sup>.

- Compétition avec les substances endogènes (urée - créatinine).
- Augmentation du volume de distribution car :
  - augmentation de la fraction libre
  - modification des volumes liquidiens

##### - Biotransformation

- Hépatique : elle diminue par diminution du captage hépatique par compétition. Elle augmente par augmentation de la fraction libre
- Rénale : elle diminue

##### - Excrétion

- Rénale : Elle diminue car il y a augmentation de la demi-vie plasmatique du médicament ou des métabolites.

→ accumulation des médicaments

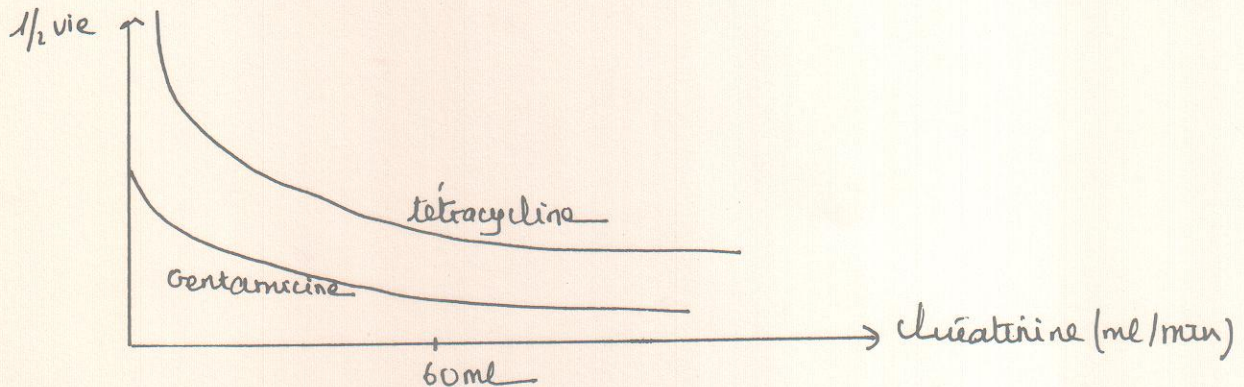
Il existe une corrélation entre la 1/2 vie du médicament et la clairance à la créatinine.





G A S P A

La  $1/2$  vie augmente si  $Cl_{\text{créat}}$  diminue



Jusqu'à 60 ml il ne se passe rien. Il faut que la  $Cl_{\text{créat}}$  diminue fortement pour que la  $1/2$  vie augmente.

#### • Hépatobiliaire

- médicaments à élimination strictement biliaire (Rifampicine - Doxycycline) : il n'y a pas de modification de la  $1/2$  vie si insuffisance rénale.
- médicaments à élimination rénale et hépatobiliaire (Furosémide - Glibenclamide) si insuffisance rénale, il y a compensation par une augmentation de l'élimination hépatobiliaire  
→ on peut utiliser le Furosémide (diurétique) chez l'insuffisant rénal.

### 1.1.2 - Données pharmacodynamiques et cliniques

#### - Effets indésirables

- Médicaments néphro~~toxiques~~<sup>toxiques</sup>  
(sels d'or - Aminosides - Ciclosporine - Céphalosporine de 1ère génération)
- Médicaments à effet indésirable habituel majoré

Ex. : Biguanides → acidose lactique augmente si IR

médicaments qui apportent du  $Na^+$  : Ampicilline  
Pénicilline G  
Amoxicilline

médicaments qui apportent du  $K^+$  : Pénicilline G

médicaments qui augmentent l'urée sanguine : tétracyclines - stéroïdes anabolisants  
glucocorticoïdes

médicaments qui provoquent une rétention liquidienne : clofibrate - carbamazépine -  
AINS

#### - Effet favorable diminué (Diurétiques)

### 1.1.3 - Données épidémiologiques

Il y a une consommation de médicaments chez l'insuffisant rénal. Elle est d'autant plus importante que l'IR s'installe avec l'âge.





G A S P A

## 1.2- Conduite thérapeutique

### 1.2.1 - Avant la prescription thérapeutique

- Réestimer le rapport bénéfice/risque chez l'insuffisant rénal.
- Abstention thérapeutique possible.
- Eviter certains médicaments → choix important pour une classification pharmacothérapeutique on peut choisir un médicament qui a une élimination plutôt hépatobiliaire. C'est possible aussi au niveau d'une classe chimique.

Ex. :  $\beta$  bloquant : Alprénolol → 0 % élimination rénale  
Aténolol → 100 % élimination rénale

### 1.2.2 - Prescription thérapeutique

#### - Médicaments prescriptibles

- Eviter les médicaments contre indiqués néphrotoxiques <sup>toxiques</sup>
- Médicaments d'élimination hépatobiliaire

#### - Posologie

- Bases : Ajustement posologique à la baisse si le médicament a tendance à s'accumuler.
  - on utilise les indications du VIDAL si elles existent
  - on établit une posologie à partir de la clearance à la créatinine à partir de 50-60 ml/min
  - quantification : indication du VIDAL  
ou il existe des nomogrammes  
ou formulations mathématiques simples
- Techniques : diminution de la dose unitaire  
augmentation du temps entre 2 administrations

### 1.2.3 - Après la prescription thérapeutique

Surveillance rapprochée.  
Suivi thérapeutique par le dosage du médicament.

### 1.2.4 - Cas particulier : IR avec dialyse

Au moment de la dialyse le médicament peut diffuser dans le bain de dialyse → sous dosage.  
La diffusion est cependant empêchée par le poids moléculaire des médicaments et seuls les médicaments hydrosolubles diffusent.

L'importance des liaisons aux protéines plasmatiques conditionne le gradient.

Si le volume de distribution est important (supérieur au volume plasmatique) la diffusion est faible.

⇒ On tient très peu compte de ce phénomène dans la conduite thérapeutique. Il n'y a pas d'ajustement.






RONEO IV du 06/04/95 - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - Pr FERRY

BOYER S.  
PAILLOUD F.

## 2 - Insuffisance hépatique (I.H)

### 2.1- Données

Le foie a une double fonction  biotransformation  
excrétion *sur le médicament*

donc une insuffisance hépatique va avoir une incidence sur ces deux phénomènes.

#### 2.1.1 - Données pharmacocinétiques

##### - Absorption

Dans la cholestase, la diminution des sels biliaires va contribuer à diminuer la résorption des médicaments liposolubles.

Dans l'insuffisance hépato-cellulaire, il y a une diminution du captage hépatique des médicaments à premier effet hépatique et augmentation de la biodisponibilité.

##### - Distribution

- Dans l'insuffisance hépatique, il y a diminution de la fixation protéique par diminution de l'albumine et par compétition avec la bilirubine et les sels biliaires.
- Il y a une augmentation du volume de distribution à cause de cette diminution de fixation.

##### - Biotransformation

Dans l'insuffisance hépatique, il y a une diminution de la biodisponibilité d'où une diminution de la  $Cl_H$  et donc de la  $Cl_T$  du médicament avec une augmentation de  $t_{1/2}$ .

##### - Elimination

- Elimination rénale non affectée
- Elimination biliaire diminuée

#### 2.1.2 - Données pharmacodynamiques et cliniques

Concerne les médicaments hépatotoxiques : il faudra les utiliser avec précaution voire les éviter chez l'insuffisant hépatique.

### 2.2- Conduite thérapeutique





G A S P A

### 2.2.1 - Avant la prescription

- Mesure du ration bénéfice/risque.
- Eventuellement abstention

### 2.2.2 - La prescription

Il existe deux attitudes :

- soit on ne change rien par rapport à l'individu normal : on ne tient pas compte de l'insuffisance hépatique.
- soit on modifie la posologie : concerne les médicaments à biotransformation biliaire et élimination hépatique.

Le problème est de savoir de combien, il faut diminuer la posologie. Dans ce domaine, on ne sait rien : on n'a pas de critères d'ajustement.

On a proposé différents moyens :

- on propose un test de métabolisation pour tester les capacités microsomiales hépatiques on utilise deux marqueurs comme substances tests : antipyrine, caféine.
- concentration à l'albumine, en enzymes comme la transaminase
- dosage du médicament

Conclusion : l'ajustement est aléatoire

### 2.2.3 - Après la prescription

C'est une surveillance rapprochée pour détecter un éventuel surdosage

## 3 - Autres états pathologiques

- L'insuffisance cardiaque
- Les troubles thyroïdiens
- Certaines maladies de la sphère digestive.

Le plus souvent, il n'y a pas de modifications, de précautions particulières vis à vis de ces états par manque de données scientifiques.

## IV - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES (IAM)

= interférences médicamenteuses

### 1 - Données

#### 1.1- Définitions

Il existe plusieurs définitions.





G A S P A

### - Définition habituelle

C'est la modification dans l'organisme de l'effet d'un médicament par un autre médicament. Cette modification peut être qualitative (apparition d'un effet sans rapport avec l'effet attendu) ou quantitative (renforcement ou affaiblissement de l'effet du médicament).

### - Autres définitions

- **Définition restrictive** : On ne retient que les interférences cliniquement significatives responsables d'accidents thérapeutiques.
- **Définition élargie** : certains englobent dans les IAM :
  - les interactions physicochimiques : interactions au niveau de la préparation ou de l'administration c'est-à-dire interactions de nature pharmaceutique ou galénique entre les principes actifs ou entre les principes actifs et excipients.
  - les interactions avec un produit sans rôle thérapeutique (alcool - tabac)
  - les interactions des médicaments sur les analyses de laboratoire
    - \* perturbation du dosage, de la technique, de l'appréciation du paramètre biologique
    - \* action non souhaitée sur un paramètre biologique

Dans le cours, on s'en tiendra seulement à la définition habituelle.

## 1.2- Acquisition des données

### 1.2.1 - Lors du développement du médicament

#### - Etudes précliniques

Lors du développement du médicament, on peut être tenté de tester chez l'animal certaines associations.

Ces études chez l'animal sont généralement faites après les phases II et III : on revient donc à l'animal pour tester ces interactions.

#### - Essais cliniques

Réalisés sur des sujets sains en phase I.

On va rechercher l'effet de médicaments qui sont susceptibles d'être associés au médicament X à tester.

Inconvénient : - coût  
- lourdeur  
↳ étude limitée à des produits majeurs

### 1.2.2 - Lors de l'utilisation des médicaments

#### - Détection

Essentiellement réalisée par la pharmacovigilance car l'interaction est considérée comme un effet indésirable.





G A S P A

## - Qualification

- C'est la recherche d'imputabilité ; elle est classique, sur le schéma de la pharmacovigilance.
- Elle suscite assez souvent une vérification : le couple de médicament interférant sera administré à l'animal pour vérifier l'hypothèse de l'interaction puis selon la nature de l'effet indésirable, l'interférence pourra être testée chez le sujet sain (phase I) en prise unique et avec certaines précautions.

## 1.3- Données générales

### 1.3.1 - Mécanisme des interactions

Il existe deux mécanismes :

- **Mécanisme pharmacocinétique** : ~~HMA~~ <sup>IAM</sup> va contribuer à une modification de la pharmacocinétique d'un médicament d'où modification de son effet.
- **Mécanisme pharmacodynamique** : modification de l'activité pharmacologique sans modification pharmacocinétique qui contribue à une modification de l'effet.

Parfois, les deux mécanismes ont tendance à s'accumuler.

### 1.3.2 - Conséquence des IAM

#### - Augmentation de l'activité

On parle de potentialisation d'effet, de synergie d'effet.

Cette augmentation peut parfois être souhaitée à l'origine de l'association médicamenteuse et cela dans un but thérapeutique.

Dans notre cas, elle est non souhaitée et peut entraîner un surdosage artificiel qui peut contribuer à des effets indésirables.

#### - Diminution de l'activité

- Elle équivaut à une thérapeutique insuffisante voire à une absence thérapeutique. Elle est dangereuse car elle contribue à des risques (pathologie non traitée).
- Elle est moins connue car elle ne donne pas d'accidents thérapeutiques.

#### - Effets indésirables

### 1.3.3 - Facteurs prédisposants

#### - Facteurs liés au sujet

Concernent les sujets à risques c'est-à-dire les sujets en âge ~~extreme~~ <sup>extreme</sup> (personnes âgées, enfants), les alcooliques...

#### - Facteurs liés au médicament

- **Dose** : plus la dose absorbée est importante et plus le risque d'IAM augmente.
  - **Durée d'administration** : plus la durée est longue et plus le risque d'IAM augmente.
- Ex. : l'induction enzymatique apparaît que si on a une durée du traitement suffisante.

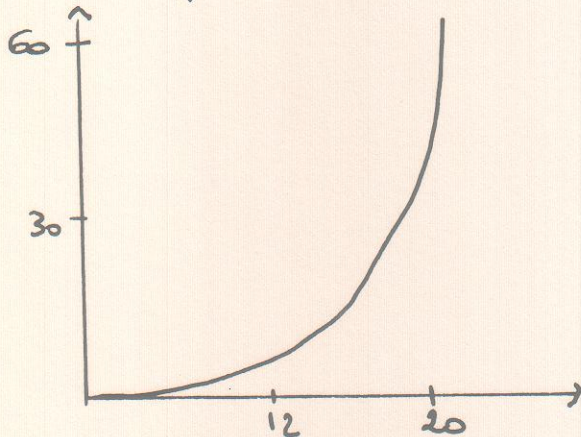




G A S P A

• Nombre de médicaments

Fréquence des malades présentant  
des EI (%)



nombre de médicaments administrés  
simultanément

- \* Plus il est important et plus le risque augmente
- \* Ceci n'a jamais été démontré, c'est un postulat.





## SUITE DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 1.4- Interactions pharmacocinétiques

#### 1.4.1 - Principe

Elles se produisent entre des médicaments n'ayant pas forcément la même action.  
Expression de cette interaction : un médicament interférant n'ayant pas d'activité propre dans le secteur en question augmente ou diminue l'effet en modifiant une étape de la pharmacocinétique de ce médicament.

#### 1.4.2 - Lors de l'étape d'absorption

Concerne les médicaments administrés par voie orale.

Le taux de résorption dans le tube digestif est modifié par tout autre principe actif qui agit sur la forme physico-chimique du médicament, les propriétés physiologiques du tractus digestif, ou les mécanismes actifs du transport.

Le plus souvent, il en résulte une diminution du passage du médicament, mais parfois une augmentation de la résorption d'où une majoration des effets.

Plusieurs cas :

##### • *Formation de complexes*

- ⇒ diminution de la solubilité du principe actif
- ⇒ diminution de la résorption

Mécanismes : - adsorption du médicament actif sur un autre qui n'est pas résorbé  
Ex. : Digoxine, propranolol, AVK, associés à du charbon actif, des pansements gastriques ou de l'huile de paraffine.

- formation de chélates insolubles

Ex. : Tétracyclines associées à des sels de  $Ca^{2+}$  ou de  $Fe^{2+}$

La cholestyramine est capable de diminuer le passage de certains médicaments (utilisée dans le traitement des intoxications aux digitaliques).

##### • *Modification du tractus digestif*

- **Modification du pH** : le pH a un rôle dans la dissolution des formes solides, dans la stabilité des molécules, dans la transformation en formes non dissociées, liposolubles capables d'être absorbées par les parois du TD.





G A S P A

Ex. : les antiacides (anti-H<sub>2</sub> comme la cimétidine) augmentent la biodisponibilité de différents médicaments comme la pénicilline.  
les alcalins inhibent l'absorption stomacale des médicaments à caractère acide (anti-coagulants oraux, salicylés, barbituriques, phénylbutazone)

**- Modification de la vidange gastrique :**

→ diminution du temps de vidange  
facilite la résorption des médicaments d'absorption intestinale.

⇒ absorption plus rapide ou majorée.

Ex. : métoprolol augmente les effets du diazépam, du lithium et du propranolol.

→ augmentation du temps de vidange  
concerne les médicaments qui ont une action sur la fibre lisse, comme les anticholinergiques, les morphiniques, les sympathomimétiques. Ils entraînent la dégradation par la muqueuse gastrique de certains médicaments comme la Lévodopa.

**- Modification du péristaltisme**

Les analgésiques dérivés de l'opium diminuent le péristaltisme ⇒ diminution de la résorption de certains médicaments (paracétamol, antiarythmiques).

**- Modification de la flore bactérienne** par les traitements antibiotiques à spectre moyen ou large ⇒ augmentation des effets.

Ex. : les anticoagulants oraux voient leurs effets augmentés par la non-synthèse de la vitamine K par la flore.

Le méthotrexate et la glyoxine sont normalement partiellement métabolisés en produits moins toxiques dans la lumière intestinale. Or, comme la flore est diminuée, leurs effets augmentent.

**- Altération de la muqueuse**

Toute irritation ou lésion par administration d'un médicament, peut modifier l'absorption.  
Médicaments les plus irritants : colchicine, néomycine, phenformine, acide méfénamique.

### 1.4.3 - Lors de l'étape de distribution

**\* Fixation aux protéines plasmatiques ( phénomène le plus important)**

Liaison surtout à l'albumine. Cette liaison a une grande importance car elle conditionne le reste de la pharmacocinétique et l'effet (seule la fraction libre se distribue dans les tissus, c'est la seule active et la seule éliminée).

Certains médicaments ont des sites de fixation en nombre limité donc saturables.

- ⇒ déplacement des médicaments en fonction de leur constante d'affinité
- ⇒ augmentation de la fraction libre du médicament déplacé
- ⇒ risque de surdosage

Ex. : les AVK et les sulfamides hypoglycémiantes sont déplacés par les AINS.

Pour qu'il y ait un effet clinique dû à l'IAM, il faut au moins 2 conditions :

- médicament à faible marge thérapeutique (AVK, sulfamides hypoglycémiantes)
- la molécule du médicament touché par l'interaction doit être très fortement fixée (> 90 %) sur les protéines plasmatiques.

Ex. : Le dicoumarol est fixé à 98 %, sa fraction active est donc de 2 %. Si par compétition avec un autre médicament, la liaison tombe à 96 %, la fraction active double (4 %).





G A S P A

Mais ce type de mécanisme est moins fréquent qu'on ne le pense : le problème de la saturation des sites est plus complexe et ce type d'IAM est rarement pur (il s'y ajoute d'autres mécanismes en particulier au niveau de la biotransformation et de l'élimination).

**\* Liaison aux tissus :**

Par exemple : augmentation du flux sanguin d'un tissu (tonocardiaques).

**1.4.4 - Lors de l'étape de biotransformation**

Le foie assure la plupart des réactions du catabolisme par les enzymes peu spécifiques des microsomes.

**\* Accélération des biotransformations = induction enzymatique**

Mécanisme : augmentation de la synthèse des enzymes microsomaux hépatiques du catabolisme.

- Caractéristiques :
- . un médicament peut être son propre inducteur ou inducteur d'un autre médicament (cette induction n'est pas spécifique).
  - . durée : selon les inducteurs, la période de pré-imprégnation nécessaire à l'apparition de l'interaction est plus ou moins longue et dure plus ou moins longtemps après l'arrêt de l'imprégnation.

Médicaments inducteurs :

phénobarbital	} anticonvulsivants
phénytoïne	
carbamazépine	

griséofulvine	} anti-infectieux
rifampicine	

Certaines substances de l'environnement : éthanol, tabac, insecticides organo-chlorés.

Conséquences :

- diminution des effets le plus souvent (quand les médicaments sont transformés en métabolites non actifs).  
Ex. : induction du valproate de sodium sous l'effet du phénobarbital  
(Cette association est pourtant utilisée => il faut donc savoir gérer cette interaction).  
induction des glucocorticoïdes sous l'effet de la rifampicine  
induction des AVK sous l'effet d'un barbiturique  
induction d'un oestro-progestatif sous l'effet du phénobarbital ou de la rifampicine, donc on a un sous-dosage de l'oestro-progestatif et un risque de grossesse induit .
- formation de métabolites toxiques

(Le prof nous communiquera des exemples plus tard).

**\* Inhibition des biotransformations = inhibition enzymatique**

Mécanisme : compétition de substrats  
interférence avec le transport transmembranaire

Médicaments inhibiteurs :	macrolides	métronidazole
	chloramphénicol	disulfiram
	isoniazide	dextropropoxyphène
	cimétidine	phénylbutazone
	kétoconazole	anabolisants protéiques

Conséquences : le plus souvent, les médicaments sont transformés en métabolites inactifs donc l'inhibition enzymatique entraîne une augmentation du taux plasmatique et donc une majoration des effets, voire une apparition d'effets toxiques.





G A S P A

Parfois, on peut observer des cas cliniques graves :

association d'anticoagulants et d'anabolisants protéiques

association d'ergotamine ou de théophylline avec des macrolides

Pour les IMAO : apparition d'un paroxysme hypertensif si association avec des médicaments apparentés aux amines vasoactives ou avec des sympathomimétiques ou la pseudo-éphédrine.

### 1.4.5 - Lors de l'étape d'excrétion

#### \* Excrétion hépatique

##### - Modification du débit sanguin hépatique

Les  $\beta$  bloqueurs, la cimétidine et la ranitidine diminuent le flux sanguin hépatique donc ralentissent l'excrétion des médicaments éliminés par cette voie.

Le glucagon, le phénobarbital et l'isoprénaline augmentent le flux donc accélèrent l'excrétion des médicaments à forte élimination hépatique.

##### - Compétition pour les phénomènes d'excrétion biliaire active

Ex. : le probénécide ralentit l'excrétion biliaire de la rifampicine et de l'isoniazide.

#### \* Excrétion urinaire

3 mécanismes :

##### - Filtration glomérulaire :

Tout médicament capable d'augmenter le flux sanguin glomérulaire, augmente l'élimination. Seule la fraction libre peut être éliminée, donc toute modification antérieure aura des effets sur l'excrétion urinaire.

##### - Sécrétion tubulaire active :

Certains médicaments sont sécrétés contre un gradient de concentration : anti-inflammatoires, pénicillines, diurétiques thiazidiques, méthotrexate, chlorpropamide, uricosuriques comme le probénécide ou le sulfapyrazone.

Si on les emploie simultanément, il y aura une compétition au niveau des sites de transport tubulaire et donc une diminution de l'élimination. (Le probénécide est utilisé pour masquer certains produits dopants).

##### - Réabsorption tubulaire passive :

La modification du pH urinaire par un médicament peut jouer un rôle important en modifiant l'ionisation, donc la solubilité et la réabsorption.

Augmentation du pH urinaire  $\Rightarrow$  augmentation de la réabsorption des bases par diminution de leur ionisation. Par contre : accélération de l'élimination des acides faibles (utilisé dans l'intoxication aux barbituriques).

Diminution du pH urinaire  $\Rightarrow$  augmentation de la réabsorption des acides et accélération de l'élimination des bases faibles (amphétamines).





G A S P A

RONEO IV du 25/04/95 - 8 h - 10 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

PLANCHAMP S.  
RICHARD C.

## 1.5- Interactions pharmacodynamiques

Ce sont les plus nombreuses mais les moins connues.  
Elles sont plus aléatoires que les interactions pharmacocinétiques.  
Elles sont moins rationnelles.

### 1.5.1 - Principe

Elles interviennent entre des médicaments ayant qualitativement le même effet de même sens ou de sens opposé.  
Pour l'un des médicaments, l'effet est principal et utilisé en thérapeutique, pour l'autre, l'effet est secondaire et non utilisé en thérapeutique. Il en résulte une diminution ou une augmentation de l'effet.

### 1.5.2 - Interaction avec augmentation de l'effet

L'augmentation concerne l'effet bénéfique ou l'effet indésirable.

Mécanisme : - interaction de médicaments exerçant une activité similaire sans intervention du même récepteur.

Ces associations sont souvent utilisées en thérapeutique.

(Ex. : antihypertenseurs)

- action sur un même site pharmacologique avec potentialisation des effets si le nombre de sites est suffisant.

De même, cette interaction peut être souhaitée ou ne pas l'être.

Ex. : Addition d'effets sédatifs quand on associe hypnotiques et anxiolytiques  
Addition d'effets parasympatholytiques quand on associe antidépresseurs, spasmolytiques et parfois antiparkinsoniens  
Potentialisation des effets anti-hypertenseurs par les neuroleptiques.  
Addition d'effets toxiques sur la moelle osseuse quand on associe les sels d'or et la pénicillamine.  
Addition d'effets bradycardisants ( $\beta$  Bloqueurs + Amiodarone + Digitaliques)

### 1.5.3 - Interaction avec diminution de l'effet

Mécanisme : - activité opposée "neutralisante"

- action sur un même récepteur en provoquant des effets opposés = antagonisme

Ex. : Caféine + barbituriques  
Hypoglycémifiants + glucocorticoïdes  
Pyridoxine + Lévodopa  
Vitamine K + AVK

### 1.5.4 - Cas particuliers = interactions indirectes

Par l'intermédiaire d'un changement d'équilibre ionique (c'est surtout la kaliémie qui est en cause).





- Ex. : - l'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques, les glucocorticoïdes ou les laxatifs, a des effets sur d'autres médicaments : elle augmente la toxicité des digitaliques, prolonge la paralysie provoquée par les bloqueurs non dépolarisants de la plaque motrice, antagonise les effets antiarythmiques de la quinidine et de la phénytoïne
- l'hyperkaliémie (due aux sels de potassium) est dangereuse avec les diurétiques épargneurs de potassium ou les IEC.
  - l'hypernatrémie (due à la prise de bicarbonate de sodium par exemple) diminue l'efficacité du lithium.

## 2 - Conduite thérapeutique

### 2.1- Avant la prescription

#### 2.1.1 - Connaissances

Il faut avoir des connaissances sur les interactions mais elle ne doivent pas être exhaustives c'est-à-dire concerner tous les médicaments.

Elles doivent être limitées aux médicaments à problèmes :

- médicaments qui ont une cible sensible (cœur, cerveau, coagulation)
- médicaments à marge thérapeutique étroite

Médicaments dangereux : AVK, antiépileptiques, digitaliques, antidiabétiques, certains anti-hypertenseurs.

En cas de doute, se renseigner.

Les sources documentaires sont nombreuses, la plupart ont deux caractéristiques :

→ ne font pas de sélection entre les interactions :

- interactions cliniquement importantes
- interactions banales sans répercussions cliniques.

Les interactions ne sont donc pas hiérarchisées et les catalogues sont exhaustifs

→ la plupart des interactions qui s'y trouvent ne sont pas validées.

Elles apparaissent après des publications scientifiques (insuffisant).

Il est donc assez difficile de se renseigner.

La meilleure source est la liste des interactions qui figure dans l'additif du dictionnaire VIDAL ; plusieurs intérêts :

- connotation officielle car il est vu par les différentes commissions ministérielles en particulier le Comité de Pharmacovigilance.
- interactions classées en plusieurs niveaux (Ex. : niveau des interactions dangereuses)
- seul ouvrage revu à la baisse

⇒ Cet additif reste accessible et n'est pas pléthorique.

#### 2.1.2 - Appliquer certaines règles

- Diminuer le nombre de médicaments administrés simultanément.
- Ne pas associer des produits quand le bénéfice n'est pas prouvé.





- Préférer la combinaison fixe où le problème d'interaction est réglé.  
Combinaison fixe = un médicament qui est une spécialité et qui représente 1 association médicamenteuse (Ex. : a ténolol + nifédipine = TENORDATE®)  
ou autre origine : toutes les associations qui figurent dans les documents officiels type formulaire national ou Pharmacopée.
- Penser à arrêter un médicament au bon moment pour éviter une prise simultanée.

## 2.2- Prescription thérapeutique

On peut prescrire à ce niveau une interaction. Tenir compte et gérer la gravité due à une interaction.

Gérer une interaction c'est :

- la connaître, la négliger : on n'en tient pas compte dans l'ajustement posologique.
- faire l'ajustement de l'un des deux médicaments ou des deux.

## 2.3- Surveillance de la prescription thérapeutique

Surveillance rapprochée : clinique ou dosage plasmatique.

Alerter le patient en lui donnant des indications sur des éventuelles interactions.

Penser à des interactions quand apparition d'effets indésirables inattendus ou si inefficacité. Le notifier et le signaler à la pharmacovigilance.

Le pharmacien fait une fixation sur les IAM (c'est souvent excessif), pour deux raisons :

- l'acte pharmaceutique se traduit par la prévention des IAM
- si on laisse passer 1 IAM, il risque d'y avoir une incidence médico-légale.

En fait, il faut faire attention à une quinzaine d'interactions.

Il existe un système informatique d'aide à la prescription mais les bases de données sont insuffisantes et cela perturbe la bonne gestion des IAM.

**FIN DE LA 2ème PARTIE**





G A S P A

Groupement d'Achat des Spécialités Pharmaceutiques et Accessoires

3. rue Bechevelin 189  
69007 LYON  
Tel: 78 58 71 72  
Fax: 78 58 60 00

## 3ème PARTIE L'UTILISATION DU MEDICAMENT

→ **Objectifs** : Voir comment les données vues précédemment sont maîtrisées en pratique .

→ **Plan**

- La prescription thérapeutique
  - . prescription médicale
  - . prescription par le pharmacien (conseil)
  - . prescription par le patient (automédication)
- Gestion de cette prescription  
en particulier par le pharmacien et le patient qui utilise le médicament





G A S P A

# LA PRESCRIPTION THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE "MEDICALE"

## I - LE PRESCRIPTEUR

### 1 - En ville (Médecine libérale)

Trois types de prescripteurs : - le médecin  
- le dentiste  
- la sage-femme (intervient peu en pratique de ville)

### 2 - Hôpital

Complicé car : - pluralité de personnes (beaucoup de types de prescripteurs)  
- personnes en formation : ont-ils le droit de prescrire ?

On utilise les termes de Sénior et de Junior.

Les textes indiquaient que seuls les séniors avaient le droit de prescrire (permanents de l'hôpital : chef de service, ses adjoints éventuels, assistants "chefs de clinique").

Solution : on va confirmer le pouvoir de prescription aux séniors avec exclusion des juniors.  
Juniors = internes et externes.

*Mais* La tradition a fait que les internes ont la capacité de prescrire. (les textes restent ambigus).  
Arrêté du 9 Août 1991 : Confier la capacité de prescription y compris à l'interne mais pas à l'externe.

Le personnel infirmier ne peut pas prescrire.

## II - LES MEDICAMENTS PRESCRIPTIBLES

### 1 - En ville

Le médecin de ville peut prescrire tous les médicaments, qu'ils soient remboursés ou non. Il a accès à tout le VIDAL (8500 à 9000 médicaments).

En plus, s'il est investigateur, il a accès aux médicaments pour essais cliniques (= dérogation) : il fonctionne alors en propharmacien. Les propharmaciens existaient autrefois dans les campagnes (pharmacies trop éloignées donc le médecin disposait d'un stock de médicaments).

### 2 - A l'hôpital

Possibilités thérapeutiques supplémentaires.





G A S P A

## 2.1- Médicaments "normaux"

Spécialités classiques en nombre limité car intervient l'agrément aux collectivités. Ils représentent donc seulement la moitié des médicaments du VIDAL.

## 2.2- Médicaments en situation particulière

### **2.2.1 - Médicaments n'ayant pas d'AMM**

- Médicaments étrangers importés
- Médicaments en développement (médicaments compassionnels ou compassionate case ou médicaments à traitement humanitaire).
- Médicaments pour essais cliniques

On les obtient de façon officielle et réglementée : ils doivent bénéficier de l'ATU qui est conférée par l'agence du médicament.

L'ATU permet l'obtention de médicaments lorsque la thérapeutique est orpheline. L'agence du médicament donne l'ATU pour certains cas particuliers.

### **2.2.2 - Médicaments ayant une AMM**

Mais soit ils sont "réservés" (AMM restrictive : réservés à l'usage hospitalier) ; soit ils sont utilisés lors d'essais cliniques.

En ville, en cas d'essai clinique, on ne passe pas par le circuit pharmaceutique car il faudrait que le médecin envoie son patient vers une pharmacie en particulier, cela s'appelle le compérage : interdit par le droit pharmaceutique, mais vient pourtant d'être instauré pour la méthadone.

### **\* Médicaments réservés à l'usage hospitalier**

Mis à disposition uniquement par l'hôpital pour patients hospitalisés ou en ambulatoire.

Types de médicaments :

- pour des raisons médicales et techniques : pathologie qu'on ne trouve qu'à l'hôpital ou qui nécessitent une surveillance hospitalière ; sont l'affaire de spécialistes pointus.

Ex. : Cyclosporine  
certains anti-viraux (interférons)

- on a réservé à l'usage hospitalier des médicaments qui pouvaient être prescrits en ville et ceci pour des raisons économiques, afin qu'ils n'entraînent pas un surcoût pour la Sécu.  
Ex. : utilisation de médicaments dans de fausses indications = dérapage de prescription (Ex. : interféron utilisé à tous azimuts). Concerne aussi les mauvaises prescriptions (médecin qui n'a pas la maîtrise de la pathologie).

Il y a environ 500 médicaments "réservés" à l'usage hospitalier :

- lobbie médical : les médecins considèrent que l'existence de 2 types de prescription (ville et hôpital) est anormal.
- lobbie pharmaceutique : il n'est pas normal qu'un patient sorti de l'hôpital y retourne chercher un médicament.
- lobbie du patient : Ex. : méthadone, Sida (le malade ne veut pas revenir à l'hôpital).





G A S P A

Prochainement, 3 médicaments "réservés" à l'usage hospitalier vont être libérés :

- cyclosporine
- interféron
- cognex ou modiodal (le prof ne sait plus)

### \* Essais cliniques

Ce sont des médicaments déjà commercialisés qui entrent en phase IV. Grâce à une disposition de la loi Huriet, ils sont mis à disposition gratuitement auprès du pharmacien hospitalier.

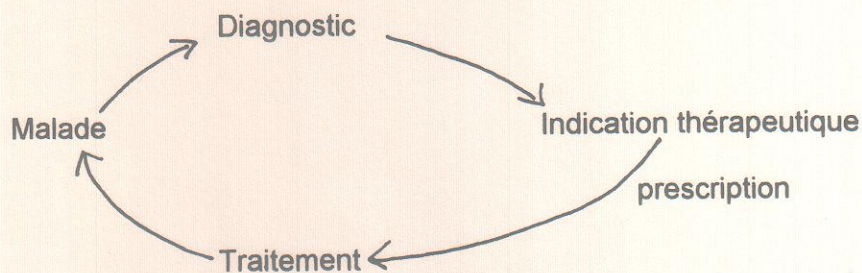
## III - CONDITIONS DE LA PRESCRIPTION : CHOIX ET STRATEGIES THERAPEUTIQUES

### 1 - Stratégies et techniques pharmaceutiques

#### 1.1 - Opérations préalables

##### 1.1.1 - Diagnostic

Concerne tous les types de prescripteurs.



##### 1.1.2 - Contrôle du traitement antérieur

Le patient est interrogé sur la thérapeutique.

Pourquoi contrôler l'antérieur ?

- pour avoir une idée sur le passé médicamenteux du patient
- pour instaurer une thérapeutique nouvelle
- pour éviter les IAM
- pour établir la relation médecin/malade

Décision :

- Continuer la thérapeutique antérieure : se passe sans gros problèmes, c'est souvent automatique (en particulier si la prescription vient d'un spécialiste).
- arrêt de la thérapeutique : pour certains médicaments, des précautions sont nécessaires :
  - médicaments d'automédication (pas de problème)
  - médicaments de prescription : il se pose ici un problème déontologique. Souvent, à l'hôpital, le médecin arrête la thérapeutique prescrite en ville (cela disqualifie en quelque sorte le médecin de ville).  
Souvent, il y a un biais : remplacer la thérapeutique en expliquant pourquoi.





G A S P A

## 1.2- Techniques

### 1.2.1 - Abstention thérapeutique

Moyen efficace pour éviter les accidents médicamenteux.

Mais ce n'est pas un geste anodin.

De plus, le patient qui ne se voit pas prescrire de traitement a une notion péjorative de ce médecin.

### 1.2.2 - Traitement non médicamenteux

#### → *Traitements équivalents :*

- traitement chirurgical. (Ex. : pour patients ulcéreux)
- radiothérapie (Ex. : cancer)
- traitement électrique (pour les troubles du rythme)

Le choix d'une thérapeutique équivalente n'est pas évident.

Il faut évaluer le rapport B/R de chaque alternative.

Parfois on biaise : association de 2 thérapeutiques mais il faut qu'un protocole le permette et que ce ne soit pas excessif.

Plus rarement, il est possible de tirer au sort quand les thérapeutiques sont exactement équivalentes.

#### → *Traitements palliatifs ou préalables*

Avant d'instaurer un traitement médicamenteux.

Ex. : repos, diététique, psychothérapie

On peut envisager la succession de ces techniques.





RONEO IV du 26/04/95 - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

RICHARD C.  
PLANCHAMP S.

### 1.2.3 - Traitement médicamenteux

#### 1.2.3.1 - Un médicament (une molécule)

Cas général.

#### 1.2.3.2 - Un pseudo-médicament

- Placébothérapie 2 raisons

- utilisation d'un placebo pour le sevrage de certaines thérapeutiques, en particulier analgésique et stupéfiante (médicaments susceptibles d'entraîner une pharmacodépendance).
- volonté du praticien de prescrire un placebo pour répondre à l'attente médicamenteuse d'un patient qui n'est pas forcément malade.

Mais l'utilisation de la placébothérapie est limitée :

- Raison pratique : il n'existe pratiquement pas de médicaments placebo disponibles. La firme qui met à disposition un placebo fabrique un leurre et peut être mise en cause par la répression des fraudes (car mise en vente d'un médicament "frelaté").
- Raison éthique : en dehors de l'utilisation dans le cas du sevrage, quand un médecin prescrit un placebo, il "berne" le patient. On considère aujourd'hui qu'il n'a pas le droit de la faire et qu'il a d'autres moyens à sa disposition :
  - les médicaments à AMM restrictive
  - remplacement de la placébothérapie par une bonne relation médecin-patient.

### - Médicaments à AMM restrictive

Leur prescription est un acte courant qui ne supporte pas les critiques de la placébothérapie :

- il y a quand même une petite activité possible.
- c'est un outil mis à la disposition des Pouvoirs Publics pour éviter que les patients ne s'orientent vers d'autres thérapeutiques (médecines parallèles).

## 2 - Le choix thérapeutique

### 2.1 - Les critères

#### 2.1.1 - La maladie

Au sens large ça peut être un symptôme, un facteur de risque.

- Elle contribue à l'indication thérapeutique : le diagnostic amène le choix thérapeutique et l'utilisation d'un médicament.
- Elle peut constituer une contre-indication

La prescription dépend de la forme clinique, du stade clinique, du mode chronique ou aigu, des maladies associées, d'un état pathologique vrai ou d'une maladie inexistante.





G A S P A

### 2.1.2 - Le malade

C'est l'élément déterminant de la relation médecin-patient.

#### Facteurs physiologiques :

Age, sexe, morphologie, activité relative, grossesse, allaitement ...

#### Facteurs sociaux

Chaque malade réagit de façon différente dans sa relation avec le médecin en fonction de son milieu culturel et de sa situation sociale propre.

#### Facteurs psychologiques

Personnalité du patient, attitude face à la maladie et au médicament.

### 2.1.3 - Le prescripteur

#### \* Connaissance du médicament et de son utilisation

##### - *Etat des connaissances*

Le prescripteur doit connaître le médicament, ses indications, son mode d'utilisation, ses E.I., ses risques, son coût...

Le médecin connaît environ 50 à 100 médicaments : à l'intérieur d'une même classe pharmacothérapeutique, il n'en retient que quelques uns. Cela lui permet de bien connaître les médicaments qu'il va utiliser puisqu'il en connaît peu.

Ainsi il résiste mieux à la pseudo-innovation qui lui est proposée par les visiteurs médicaux. (Le pharmacien est par rapport au médecin dans sa pratique quotidienne un généraliste).

##### - *Acquisition (actualisation) des connaissances*

. formation médicale : plutôt pauvre en thérapeutique

. informations :

→ *informations "officielles"* données de l'ampliation d'AMM (VIDAL), données émises par la Commission de Transparence (décrivent une classe thérapeutique avec les prix des médicaments pour les situer), fiches thérapeutiques éditées par l'Agence du Médicament.

→ *information thérapeutique* : information qui résulte de l'évaluation clinique c'est-à-dire à la fois des essais cliniques pré et post-AMM et des méta-analyses.

La méta-analyse prend en compte les essais positifs et les essais négatifs (rarement publiés). Elle englobe les essais pré-AMM mais aussi post-AMM et permet d'affiner les connaissances.

Au fur et à mesure que la méta-analyse avance, la population incluse augmente.

→ *Avis d'experts* :

- formations continues médicales  
Ce sont des réunions où interviennent des spécialistes d'une question qui apportent un avis d'expert.
- conférences de consensus  
Elles essaient de régler les problèmes de stratégie thérapeutique mal couverts par l'évaluation clinique.





\* **Connaissance du malade**

Gagner la confiance du malade, le motiver, le situer dans son contexte social.

\* **Comportement médical**

Attitude de sérieux, de compétence, préoccupation, conscience.  
Problèmes de communication et de relation avec le patient.

\* **2.1.4 - Le médicament**

- Caractéristiques (pharmacocinétiques par exemple)
- Effets : bénéfiques, indésirables
- Modalités d'utilisation, praticabilité
- Prix et remboursement (déterminants pour l'achat et l'observance)

**2.2- Intégration des critères**

**- Rapport B/R**

- Doit permettre de déterminer que la thérapeutique est meilleure que l'absence de traitement.  
Ne prescrire que si le bénéfice qu'en retirera le malade est supérieur au risque lié à la prise de médicament.

- Doit permettre de dire que la thérapeutique est meilleure qu'un médicament ou une thérapeutique autre.

Permet de choisir la thérapeutique la plus efficace ou la moins dangereuse.

**- Rapport coût/bénéfice**

Le prescripteur doit faire en sorte d'utiliser la thérapeutique la plus efficace au meilleur coût.





G A S P A

197

RONEO IV du 27/04/95 - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

RICHARD C.  
PLANCHAMP S.

## 2.3- Limites au choix thérapeutique

### 2.3.1 - Liberté de prescription

Principe qui détermine en FRANCE l'indépendance professionnelle des médecins.  
Cette liberté est soulignée par l'article 9 du code de déontologie médicale (rédigé par l'Ordre des Médecins) : le médecin est libre mais doit limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire.

⇒ Notion de responsabilité économique du prescripteur.

Mais l'Ordre des Médecins a précisé que ce sont seulement des recommandations pour éviter un gaspillage inutile.

### 2.3.2 - Limites et contraintes de la prescription

#### Ville :

- *Médicaments* : le médecin de ville n'a pas accès à la prescription des médicaments réservés à l'usage hospitalier.

- *Utilisation* (limites technico-juridiques)

- **AMM (indication thérapeutique)**

. **Définition** : il existe des prescriptions qui se font en dehors de l'indication officielle. Ce sont des prescriptions hors indication ou hors AMM.

L'utilisation du médicament se fait dans une pathologie non testée qui n'est pas celle des patients inclus dans l'évaluation clinique.

. **Raisons :**

→ Ignorance de l'indication officielle .

→ Pression exercée sur les médecins par certaines firmes ou laboratoires qui essaient d'élargir l'indication. Un dérapage important est possible (Ex. : Ig dans la sclérose en plaques et Sandostatine, toutes les deux utilisées hors indication).

→ Profil du prescripteur : Il existe des prescripteurs qui ont une mentalité d'innovateur (ce n'est pas interdit mais on doit s'acheminer vers une véritable évaluation).

→ Publication d'expériences personnelles ou d'essais cliniques contestables sur la méthodologie.

. **Conséquences**

→ sur l'efficacité (on n'est pas sûr que le médicament agisse).

→ sur la sécurité : durée d'exposition peut augmenter, population n'est pas forcément celle de l'indication.

Les E.I sont majorés car les risques ne sont pas testés.

→ Coût : le prix dépend de l'ASMR

Plus le potentiel d'utilisation est faible, plus on tolère un prix important et inversement. Quand il y a dérive hors indication, les volumes d'utilisation peuvent ne pas être ceux prévus. Si le prix est fort : surcoût et dépenses inutiles.





G A S P A

### . Responsabilité

Avant les RMO, on restait avec l'idée d'une liberté de prescription et que les indications thérapeutiques n'étaient pas opposables. Il n'y a pas d'interdiction formelle pour un prescripteur d'utiliser un médicament hors indication. Mais en cas de jurisprudence : si un accident survient et on s'aperçoit que le médicament (responsable de l'accident) a été utilisé hors indication, c'est la responsabilité du prescripteur qui est engagée et non celle de la firme.

### . Contrôles

A partir d'une prescription qui comporte le diagnostic de la pathologie du patient. On a évoqué le rôle éventuel du pharmacien mais un lobbie médical extrêmement fort s'accommode mal d'un contrôle en aval par un tiers.  
Aujourd'hui, un seul contrôleur possible : le médecin des Caisses d'Assurance Maladie.

#### *- Moyen optimal*

Exprime qu'un médecin n'est pas condamné au résultat, mais il doit utiliser le meilleur moyen pour soigner le patient.  
Il doit éviter les médicaments dangereux pour une pathologie bénigne et les médicaments anodins (médecines douces) pour une pathologie grave.

#### *- Références médicales opposables (RMO)*

Mises en place pour la première fois en 1994. *prescription d'actes de biologie, d'actes importants*

. Définition : références qui existent dans plusieurs domaines <sup>V</sup> comme la radiologie, l'échographie et volet thérapeutique qui vise l'utilisation du médicament).  
Ce sont des règles de prescription pour guider la pratique médicale, pour éviter des prescriptions ne respectant pas l'indication (seulement pour certains médicaments), pour éviter les prescriptions dangereuses (iatrogènes) et surtout pour éviter les prescriptions inutiles.

Ce sont donc des règles de bon usage du médicament qui entrent dans les mesures de maîtrise médicalisée des dépenses.  
(Pour l'instant, les RMO ne s'appliquent pas à l'hôpital).

#### . Médicaments ou thérapeutiques concernés :

1er "train" de RMO en 1994 (environ 60) : utilisation des AINS, antibiotiques en pratique courante, hypoglycémifiants, hypolipémiants, antihypertenseurs, antiulcéreux.  
2e "train" en 95 : hypnotiques, anxiolytiques, lithium, carbamazépine, neuroleptiques.

#### . Nature des recommandations

→ Respect des indications

Ex. : antiulcéreux. Il n'y a pas lieu de les prescrire dans les gastrites chroniques.

→ Respect des stratégies thérapeutiques

· Règle de 1ère et 2ème intention .

Ex. : antibiotiques pour les otites et sinusites .

Il n'y a pas lieu d'utiliser les céphalosporines de 2e et 3e génération en 1ère intention.

· Règle d'association : il n'y a pas lieu d'associer plusieurs molécules ayant les mêmes propriétés.

Ex. : association d'hypolipémiants





→ Respect des précautions d'emploi et des contre-indications

Ex. : hypoglycémiant

Il est contre-indiqué par l'AMM de commencer un traitement chez le sujet de plus 70 ans par des sulfamides hypoglycémiant sans réduire la posologie et sans utiliser des produits à demi-vie courte.

#### Contrôle

Par les Médecins des Caisses d'Assurance Maladie sur la base des ordonnances.

Un prescripteur est contrôlé sur 2 mois ( toutes ses ordonnances).

Sanctions financières possibles établies sur la base des barèmes liés au non suivi des références.

La sanction la plus lourde est pour le non respect des règles d'association (prescription inutile)

#### *- Dossier médical unique*

Pour l'instant dans 2 régions en FRANCE.

Objectifs : Eviter la sollicitation de plusieurs médecins pour éviter plusieurs diagnostics et thérapeutiques qui risquent de cohabiter.

Le dossier médical est établi par un médecin.

Il concerne dans un premier temps les personnes âgées.

Le médecin conserve le dossier : la personne aura tendance à revenir chez lui.

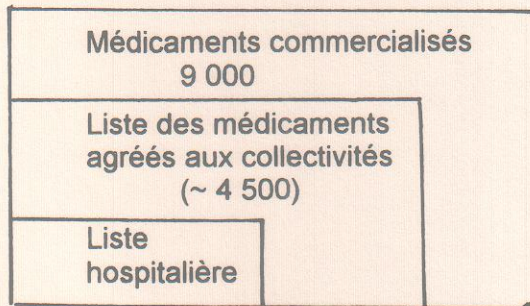
Cette personne est libre de consulter un autre médecin, mais le second médecin doit demander le dossier médical au premier médecin.

### Hôpital

- *Médicaments* :

. Limite de l'agrément aux collectivités (diminue de moitié les médicaments disponibles par rapport à la ville).

. Système de "liste hospitalière" de médicaments :



La plupart des hôpitaux fonctionnent avec moins de 4 500 médicaments.

(Ex. : neuro : 1 200 ; cardio : 1 000 médicaments).

On instaure une liste plus limitée par rapport aux médicaments que le prescripteur est en droit d'attendre.

C'est une contrainte supplémentaire non officielle.

Une commission pluripartite (médecins + pharmaciens) constitue cette liste. Elle analyse l'intérêt des produits par rapport aux besoins de l'hôpital. Ces médicaments seront en stock dans la pharmacie ou les unités de soins.

Mais, un médecin peut toujours commander un produit agréé aux collectivités : il doit faire une demande dûment explicative pour obtenir le produit qui n'est pas en stock.

Ce système de liste règle le problème des génériques (on ne conserve qu'un médicament).





- Utilisation

Il n'y a que l'AMM qui intervient.

Il y a plus de possibilités de contrôle de l'utilisation car une seule pharmacie : une dérive hors indication peut être détectée par le pharmacien hospitalier.

Pas de RMO ni de dossier médical unique.





G A S P A

RONEO IV du 02/05/95  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

RENAUD C.  
ESOAVELOMANDROSO

## IV - PRESCRIPTION

### 1 - Prescription normale

- Non développée
- En regard d'un diagnostic bien fait → indications thérapeutiques avec prescription d'une monothérapie.
- Applications des règles de posologie, de durée, de rythme d'administration

### 2 - Prescription particulière

Pas de schéma simple.

#### 2.1- Organisation dans le temps

Traitement séquentiel : • séquence traitement **d'attaque** → aiguë  
traitement **d'entretien** → chronique

Cette organisation peut concerner les traitements séquentiels résultant d'un protocole avec une large fenêtre thérapeutique : protocole chimiothérapique → anticancéreux  
→ anti-leucémique

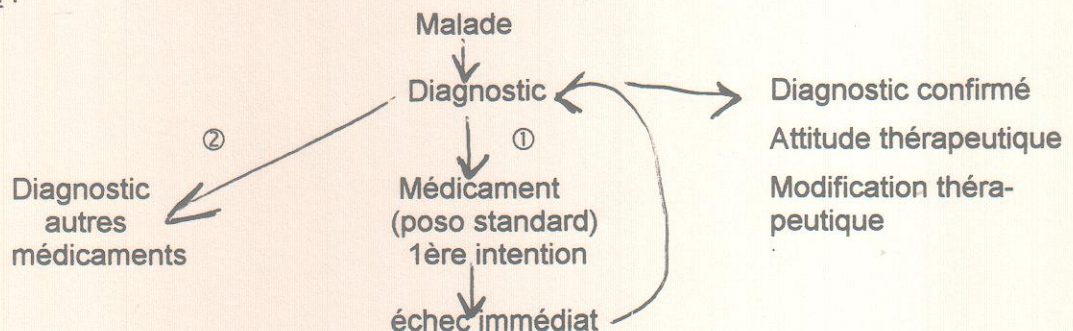
- conforte l'effet
- diminue l'incidence des effets indésirables

Traitement en fonction des résultats : problème d'échec thérapeutique avec 2 situations.

⇒ **Echec immédiat**

Absence d'effet favorable, lors d'une prise unique (hypotique), lors d'un traitement chronique qu'après l'atteinte du steady-state (5 1/2 vie)

Explication :







G A S P A

- ① Echec d'ordre diagnostic. En cas d'erreur réparer avec un autre médicament.
- ② On revient au diagnostic. On le confirme l'échec est dû au médicament :
  - concept de patient non répondeur  
mal répondeur
  - confirmation de la non totale connaissance du médicamentMauvaise attitude : augmenter la posologie  
Attitude thérapeutique : autres médicaments  
association de médicaments

Augmenter la posologie est mauvais car la posologie utilisée est toujours optimale surtout si ajustement progressif → ajustement à la hausse n'est pas pertinent sauf si le sujet a une posologie basse comme une personne âgée.

Attitude thérapeutique autre : changement de médicament : médicament de 2e intention lié à l'échec  
association médicament →

incompréhension → pas de changement 1e intention conserve le médicament dans l'état puis ajouter médicament à sa posologie conforme.

⇒ *Echec progressif*

Manifestation au bout d'un certain temps pendant lequel le médicament est efficace (semaine, mois, année).

Explication : A partir du moment où le médicament est efficace pendant un temps. Pas d'explication diagnostic mais explication thérapeutique.

Attitude en cas d'échec : on considère la tolérance. Phénomène d'échappement d'origine pharmacocinétique, pharmacodynamique.

- augmentation posologie → pertinente surtout si la thérapeutique met en oeuvre un médicament inducteur ou auto-inducteur.
- changement du médicament d'autant plus nécessaire que l'échappement subsiste même dans le cas d'une augmentation de posologie.

## 2.2- Organisation posologie particulière

Problème : posologie individuelle (cf posologie)

## 2.3- Organisation en nombre de médicaments

Association de médicaments.

### **2.3.1 - Association médicaments dans le cadre d'un traitement**

**2.3.2 - Combinaison fixe peut être impliquée.**

Définition :

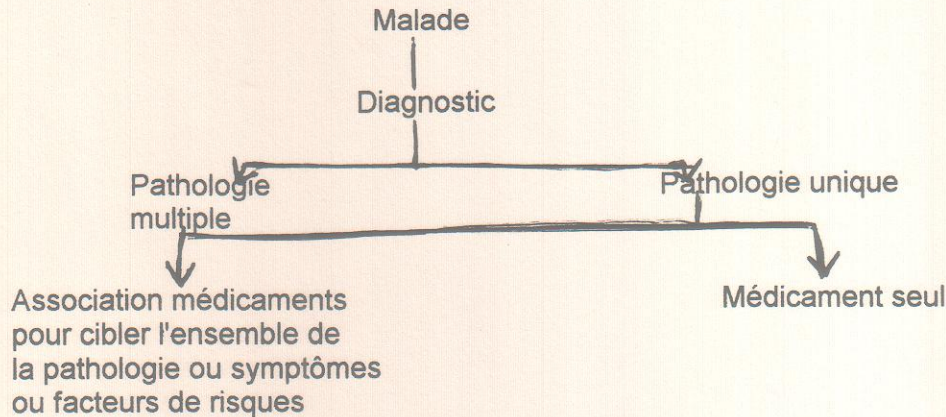
Association de médicaments fixée par le prescripteur  
plusieurs spécialités ou combinaisons fixes  
préparation magistrale





G A S P A

Objectif, justification



Mêmes raisons que pour la stratégie :

- augmentation de l'efficacité, association médicaments à mécanismes d'action différents  
→ association permet d'augmenter l'efficacité à posologie constante
- maintien de l'efficacité avec diminution de la posologie.

Réalisée d'emblée au début en cas d'effet insuffisant.

Exemple d'association pour :

- augmenter effet : Traitement HTA  
Traitement antidiabétique  
Traitement goutte  
Traitement syndrome gastro-intestinal  
Traitement chimiothérapique

- diminuer E.I : plusieurs cas : association de produits dont l'un vise à corriger l'effet indésirable créé par l'autre. Traitement salidiurétique, K  
Traitement neuroleptique incisif + antiparkinsonien

- association pour diminuer posologie de chacun d'entre eux, pas meilleur effet mais diminution des effets indésirables (chimio).

Délai d'apparition d'activité si le traitement est instauré avec des médicaments à 1/2 vie longue, d'où association au début avec médicament à 1/2 vie courte pour effet plus rapide.

Conditions de réalisation :

- seule décision du prescripteur étayée par des connaissances, association intégrée dans des protocoles thérapeutiques (chimio).
- association nécessaire et utilise, médicament n'interagissant pas, mais :
  - interaction médicamenteuse proprement dite
  - incompatibilité physico-chimique → préparation magistrale, mais aussi à cause de certaine pratique (cocktails)

Pour éviter incompatibilité → de conditionnement ; problème avec la loi Talon.

Inconvénients :

- possibilité d'interactions médicamenteuses
- prescription visant au traitement des divers symptômes, incitée par un diagnostic imprécis : thérapeutique de couverture.
- visée par RMO





G A S P A

### 2.3.2 - Combinaison fixe

Peut entrer dans le cadre précédent.

Médicament qui comporte une association fixée à l'avance dans des proportions strictes → spécialités pharmaceutiques → préparation conseil du pharmacien. 1 association de 2 ou plusieurs médicaments  
→ préparation magistrale standard → composition fixée par PF où Formulaire National → peu utilisé.

Donc combinaison fixe = spécialités constituant un mélange

Objectifs et justification : pathologie unique car fixée à l'avance

même justification :  
- augmenter efficacité  
- diminuer effets indésirables  
- justification d'emploi pour le prescripteur mais aussi le patient

effets positifs :  
• simplicité de la prescription  
• garantie d'efficacité par AMM obtenue par la base du dossier clinique  
• sécurité d'emploi → risque d'association analysé → pas de risque d'I.M  
→ justification pour le patient

Commodité d'emploi → augmenter observance

Coût réduit → puis fixé par la commission (le prix de l'association fixe doit être inférieur aux prix cumulés de chacun des constituants → éviter l'inflation de spécialités → phénomène de mode

L'association fixe n'est pas positive pour la collectivité car augmentation de l'automédication qui devient un problème de santé publique.

Réalisation : Association dans le cas d'expérimentation clinique, alors que pour les préparations du Formulaire National → tradition et usage, il n'y a pas d'évaluation.

Conditions de réalisation de la combinaison fixe : conditions pharmaceutiques : la vie d'élimination par biotransformation doit être étudiée → indication de l'ensemble.  
temps de 1/2 vie doit être voisin ou sinon correction par une formulation galénique appropriée (pharmacocinétique différente → exclus de l'association)

Effet : rapport B/R de chacun des constituants doit être voisin → pas de produit de maniement difficile → médicaments à faible marge thérapeutique. (pas d'association de médicaments à faible ou à forte marge).  
: doit être majoré par la combinaison fixe avec des effets indésirables diminués

Conditions d'emploi :  
- posologie constante car modification de posologie d'un des constituants impossible → pas d'ajustement individuel  
- action mesurable dans les mêmes conditions  
Ex. : association antibiotiques + analgésiques → le patient est tenté de ne plus prendre de médicaments dès que les douleurs ont disparu  
- inversement, il est impossible de prolonger la durée du traitement → antibiotiques en surdosage





G A S P A

### 2.3.2 - Combinaison fixe

Peut entrer dans le cadre précédent.

Médicament qui comporte une association fixée à l'avance dans des proportions strictes → spécialités pharmaceutiques → préparation conseil du pharmacien. 1 association de 2 ou plusieurs médicaments  
→ préparation magistrale standard → composition fixée par PF où Formulaire National → peu utilisé.

Donc combinaison fixe = spécialités constituant un mélange

Objectifs et justification : pathologie unique car fixée à l'avance

même justification :  
- augmenter efficacité  
- diminuer effets indésirables  
- justification d'emploi pour le prescripteur mais aussi le patient

effets positifs :  
• simplicité de la prescription  
• garantie d'efficacité par AMM obtenue par la base du dossier clinique  
• sécurité d'emploi → risque d'association analysé → pas de risque d'I.M  
→ justification pour le patient

Commodité d'emploi → augmenter observance

Coût réduit → puis fixé par la commission (le prix de l'association fixe doit être inférieur aux prix cumulés de chacun des constituants → éviter l'inflation de spécialités → phénomène de mode

L'association fixe n'est pas positive pour la collectivité car augmentation de l'automédication qui devient un problème de santé publique.

Réalisation : Association dans le cas d'expérimentation clinique, alors que pour les préparations du Formulaire National → tradition et usage, il n'y a pas d'évaluation.

Conditions de réalisation de la combinaison fixe : conditions pharmaceutiques : la vie d'élimination par biotransformation doit être étudiée → indication de l'ensemble.  
temps de 1/2 vie doit être voisin ou sinon correction par une formulation galénique appropriée (pharmacocinétique différente → exclus de l'association)

Effet : rapport B/R de chacun des constituants doit être voisin → pas de produit de maniement difficile → médicaments à faible marge thérapeutique. (pas d'association de médicaments à faible ou à forte marge).  
: doit être majoré par la combinaison fixe avec des effets indésirables diminués

Conditions d'emploi :  
- posologie constante car modification de posologie d'un des constituants impossible → pas d'ajustement individuel  
- action mesurable dans les mêmes conditions  
Ex. : association antibiotiques + analgésiques → le patient est tenté de ne plus prendre de médicaments dès que les douleurs ont disparu  
- inversement, il est impossible de prolonger la durée du traitement → antibiotiques en surdosage





G A S P A

- Inconvénients :
- Malgré une AMM pertinente, l'association fait que le patient prend plusieurs médicaments alors qu'il pourrait en prendre qu'un. (+++)
  - limite de maniabilité si il y a des effets indésirables.
  - beaucoup de prescripteurs ignorent :
    - l'association, si en plus la spécialité a un nom fantaisiste
    - le nom des constituants → problème d'emploi voire de contre indications

## V - EXPRESSION DE LA PRESCRIPTION : L'ORDONNANCE MÉDICAMENTEUSE

### 1 - Ville

#### 1.1- Contenu

Mentions obligatoires :

- nom, adresse, n° téléphone du médecin
- nom, prénom, sexe du patient
- âge et poids si enfant
- médicaments : indications, nature, posologie, mode d'emploi, durée prescription, en conformité avec les dispositions réglementaires : LI, LII, stupéfiants

Problème de sécurité sociale → dispensation pour 1 mois  
date et signature manuscrite

Mentions recommandées : pour dose inhabituelle "je dis" "A ne pas renouveler" si c'est utile  
"pas interrompre le traitement sans avis médical"

#### 1.2- Modalités

Rédaction claire → le médecin est responsable de ce qu'il écrit, il n'a pas droit à l'erreur.  
(code de déontologie article 37) → le médecin doit formuler ses prescriptions avec toute la clarté nécessaire.

Jurisprudence : condamnation systématique lorsque l'ordonnance a un caractère illisible et/ou incompréhensible.

Ordonnance :

- lisible
- clairement rédigée
- éviter de porter sur la même ordonnance plusieurs membres de la famille
- conseils d'hygiène de vie
- précautions à prendre → vérification de ce qu'il a écrit et éviter ainsi les erreurs de méprise sur le nom des médicaments
- écrire posément l'ordonnance
- ne pas parler en écrivant
- se relire

Problème d'informations des patients qui doivent accompagner la cession des ordonnances

→ obligation d'informer pour la bonne compréhension par le malade et l'entourage pour la bonne exécution du traitement.

→ explications claires sur l'ordonnance sur les précautions à observer → interactions avec l'automédication → vérification de l'ordonnance.





## 2 - L'hôpital

Problème de prescripteur autorisé.

Il existe un autre problème → discipline médicale quant à la prescription écrite.

Problème à l'hôpital : droit de ne pas écrire de prescription → situation d'urgence, service qui fait des gestes nombreux, compliqués simultanément → anesthésie réanimation.

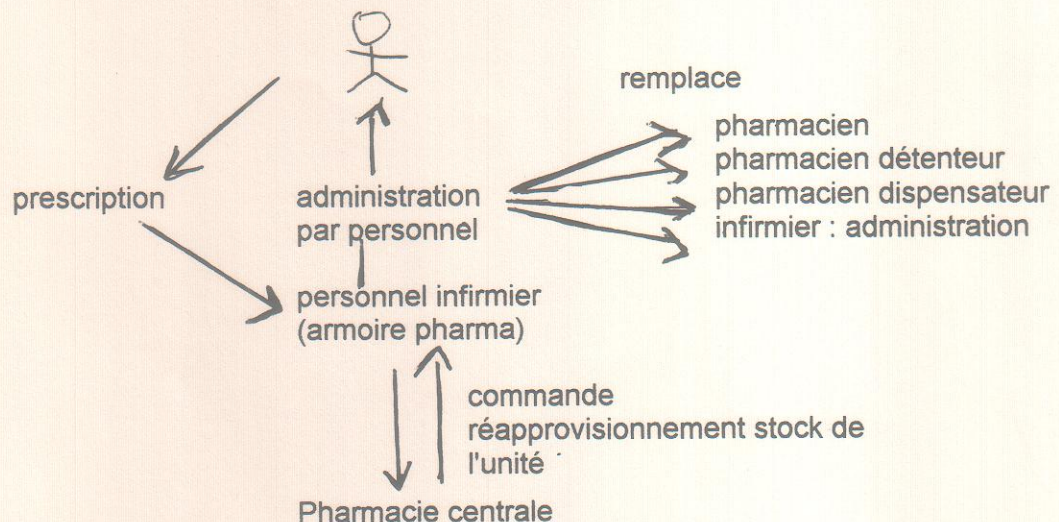
Si demande pour ne pas écrire → protocole rigoureux pour éviter des dérapages.

Problème : prescription orale voire téléphonique d'où une question de responsabilité et modalités techniques d'exécution → problème d'une prescription qui aura des difficultés à s'expliquer : lié à la dispensation 2 types :

copie conforme de ce qui se passe en ville → pharmacien exécute la prescription → patients.

Dans ce cadre là → exigence pharmaceutique  
rédaction correcte → situation de la ville

Malheureusement peut moins s'exprimer l'autorité pharmaceutique ↘ 5 à 10 % des hôpitaux utilisent ce système.



Il n'y a pas d'autorité pharmaceutique qui peut s'exprimer → le personnel infirmier est le réceptacle d'ordre de prescription → difficultés de faire valoir une autorité.

D'où 2 types : - prescription comme en ville, mêmes conditions et même qualité  
- hôpital à dispensation globale

→ les modalités de prescription peuvent être mal organisées et mal suivies en fonction de la discipline et chef de service de l'unité.

Ex. : LYON SUD → 60 % seulement de prescriptions écrites.

Les services les utilisant le moins bien (chirurgie) les prescrivent le moins.





G A S P A

# PRESCRIPTIONS NON MEDICALES

## I - PRESCRIPTION PHARMACEUTIQUE

### 1 - Le prescripteur

1.1- En ville : officine

1.2- Hôpital : (cf prescription médicale)

Pharmacien impliqué dans l'unité → intervenant régulièrement dans l'unité.

### 2 - Médicaments prescriptibles

#### 2.1- Catégories ou conformation avec CEE

Pharmacien peut prescrire les médicaments conseil.

Prescription de médicaments qui peuvent être prescrits par le médecin par une ordonnance → remboursement et cela dans la mesure d'un encadrement (pas tableau).

Accès aux médicaments grand public → NR.

#### 2.2- Appellation

OTC : over the counter

Inadapté en FRANCE car médicaments sous le monopole, il n'y a pas de médicaments vers le comptoir et donc au delà du comptoir.

Produit de prescription pharmaceutique

Produit de conseil thérapeutique à l'officine

Produit de médication familiale → sous entend que le médicament était bon pour toute la famille.

Médication → terme proposé régulièrement par l'Ordre des Pharmaciens et représentation syndicale professionnelle.

### 3 - Acte de prescription

#### 3.1- Opérations préalables

Contrôle du traitement antérieur : pharmacien autorisé à prescrire des médicaments à visée symptomatique, à priori le traitement de fond de la maladie est du ressort du médecin → le pharmacien doit reconnaître un symptôme mais pas porter de diagnostic.

Il doit surveiller et prescrire en fonction de la symptomatologie.





G A S P A

Deux niveaux : si symptôme clair et isolé → apparition récente et sujet en bon état → prescription pharmacien est licite.  
si symptôme mal défini et chronique voir traitement par patient lui-même, la prescription est moins licite → orientation vers le médecin

Contrôle du traitement antérieur : classique

Contrôle de la prescription du médicament résultant de l'automédication.

Problème d'un contrôle particulier → renouvellement prescription faite à l'officine → le pharmacien ne devrait pas renouveler en cas de persistance de consultation.

Demande de renouvellement de prescription médicale, le pharmacien s'assure que les symptômes ne sont pas liés à la thérapeutique.

Deux issues : - interrogatoire : mauvais suivi du plan posologique d'où réorientation vers un bon suivi  
- traitement scrupuleusement suivi → symptomatologie en rapport avec thérapeutique → conseil médical qui doit être fait.

### 3.2- Choix thérapeutique

Pas de prescription automatique, standardisée, dans contexte du patient, prescrire en fonction du sujet, contrôle social.

Le pharmacien a des moyens pour prescrire : - connaissances sémiologiques  
- connaissances physicopathologiques  
- connaissances pharmacologiques

## 4 - Expression - prescription

Pas écrite.

Expliquer avec accentuation pour 2 raisons :

- Explication que pas de médicament familial ou du voisin
- Souvent la prescription pharmaceutique suit l'automédication → sécurise le patient mais attention → précautions pour E.I. et I.M. → bien expliquer.





G A S P A

Groupement d'Achat des Spécialités Pharmaceutiques et Accessoires

3. rue Bechevelin 209  
69007 LYON  
Tel: 78 58 71 72  
Fax: 78 58 60 00

RONEO IV du 03/05/95 - 8 h - 9 h  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

RENAUD C.  
ESOAVELOMANDROSO

### III - AUTOMEDICATION

#### 1 - Définition

L'automédication est une thérapeutique choisie par l'utilisateur et destinée à être utilisée sans l'intervention d'un médecin ni d'un pharmacien, ni pour le diagnostic ni pour la prescription ni pour la surveillance du traitement.

#### 2 - Pratique de l'automédication

##### 2.1- Les utilisateurs

50 % de la population, fréquent entre 40-60 ans.

Une étude récente montre que les commerçants, les cadres, les professions libérales et les enseignants l'utilisent fréquemment ; une étude datant de 3 semaines montre que les hommes font appel à cette pratique beaucoup plus souvent par rapport aux femmes.

##### 2.2- Les modalités

Soit habituelles, soit exceptionnelles avec un rythme différent : hebdomadaires ou mensuelles. La base est diverse : les prescriptions médicamenteuses anciennes sans rapport avec le symptôme actuel, le conseil d'un tiers, la publicité.

Le malade se procure les médicaments sans ordonnance par différents mécanismes : l'utilisation d'ancienne ordonnance, recours à la pharmacie familiale, obtention par un tiers. La pratique d'une sollicitation à posteriori d'une ordonnance pour le remboursement de l'automédication est mal étudiée. L'instauration des RMO-ne va pas faciliter cette pratique.

##### 2.3- Les médicaments utilisés

###### 2.3.1 - Qualité

Les médicaments les plus utilisés sont les laxatifs, les tranquillisants, les antalgiques, les hypnotiques.

Catégorie : Il peut être utilisé soient des médicaments qui ne constituent pas des spécialités pharmaceutiques : plantes médicinales, préparations ; soient des spécialités pharmaceutiques.

Classe : Spécialités d'automédication parmi lesquelles les spécialités "conseil" ; les spécialités grand public ; publicité auprès du consommateur (COGITUM, BIOPTIMUM...), les spécialités de prescription si elles ne sont pas inscrites sur liste.

###### 2.3.2 - Quantité ... Nombre

Il est généralement réduit, 1, 2 ou 3. C'est tout à fait exceptionnel que cela aille au delà de 3.





G A S P A

## 2.4- Indication

- Fausse maladie (le patient croit qu'il est malade...le malade imaginaire)
- Maladie authentique : l'affection, ses symptômes ont habituellement les caractères suivants :
  - . elle est bénigne de résolution rapide, spontanée
  - . elle est familière, reconnaissable par l'utilisateur

## 3 - Raisons de l'automédication

### 3.1- Sociologiques

Conception d'une demande du public à se traiter lui-même ou à prendre en charge les petites affections même si une partie de ce besoin repose sur l'irrationnel.

### 3.2- Médicale

Le système conventionnel de prise en charge médicale = consultation, prescription, est peu adapté à un traitement d'affection banale par sa lourdeur sa "lenteur", sa cherté et son "inutilité"

### 3.3- Economique

Intérêt de l'industrie de voir se développer des spécialités d'automédication ;  
deux raisons : - marché potentiel important  
- prise libre du médicament puisque non remboursé

La sécurité sociale est intéressée par une couverture thérapeutique n'entraînant aucun remboursement.

### 3.4- Santé publique

Il est intéressant de voir se développer des spécialités pharmaceutiques que les pratiques parallèles plus ou moins bien contrôlées, à ce titre potentiellement dangereuses. D'où une adaptation dans le cadre technique, administratif pour les spécialités d'automédication, c'est une AMM par procédure aménagée, maintien des spécialités en cours malgré la validation sur la base d'un usage ancien, ceci pour garder la qualité pharmaceutique, la qualité thérapeutique, la sécurité d'emploi.

## 4 - Dangers de l'automédication

### 4.1- Dangers et risques

L'automédication est caractérisée par des éléments non favorables.

#### **4.1.1 - Indication contestable**

Le patient qui n'a rien, risque d'installation d'une maladie iatrogène. L'automédication est utilisée souvent pour le mal être : insomnie, asthénie..., elle peut traiter ces troubles mais dans certains cas vont les entretenir.  
Quand l'automédication s'adresse à une bonne maladie, elle risque de retarder le diagnostic, de le fausser, en masquant le symptôme inaugural faisant perdre quelque chance de soigner la maladie.





Indication inappropriée : diurétique pour une surcharge pondérale, antihypertenseur central pour des troubles veineux.

#### 4.1.2 - Mauvaise utilisation

- Utilisation de médicament sans avoir pris en compte les contre-indications, les précautions d'emploi (AAS pour les gastralgies d'origine ulcéreuses).
  - Utilisation d'association constituant une IAM entre 2 médicaments d'automédication ou un d'automédication le second de prescription. Ex. : AAS - anticoagulant ; vasoconstricteur - IMAO
  - Utilisation prolongée à dose excessive, mal répartie → iatrogénèse  
Hypertension sous vasoconstricteur, maladie des laxatifs, névropathie aux analgésiques.
  - Utilisation poursuivie, détermination d'une pharmacodépendance, d'une toxicomanie  
Ex. : analgésiques, anxiolytiques, antitussif contenant de la codéine.
- CCL = L'automédication est souvent inutile et peut présenter un certain danger.

#### 4.2- Moyens pour limiter les dangers et les risques

##### 4.2.1 - Mise à disposition de médicaments adaptés

- Médicament à rapport B/R très favorable parce que l'utilisation du médicament se fait sans l'intervention du médecin, pour traiter une situation pathologique bénigne.  
Si l'effet thérapeutique est modeste, il faut que l'E.I soit limité.  
Le PA doit présenter une large marge thérapeutique.
- Médicament à conditionnement adapté à la durée d'administration : quelques jours pour éviter un débord.

##### 4.2.2 - Modalité de dispensation convenable

Analyse du circuit de distribution du médicament, ici il n'y a pas de prescription médicamenteuse, l'activité du produit est modeste.  
Notion qu'à l'étranger il existe un double circuit : OTC et autres médicaments.  
En FRANCE, la distribution pharmaceutique est monopolistique, les médicaments d'automédication appartiennent au monopole (pas de remise en cause au titre de la santé publique dans le groupe de l'automédication dans l'agence du médicament il y a 80 % de pharmaciens).

##### 4.2.3 - Modalités d'information

- Information destinée au public, a trait à la spécialité pharmaceutique, figure dans la notice d'emploi, la notice doit être claire, complète, intelligible, adaptée ; indication du mode d'emploi. Elle doit comporter des rails de sécurité :
  - indication de C.I. et P.E
  - mention d'envoi au pharmacien, au médecin si les symptômes persistent ou s'aggravent.
  - information destinée au corps de santé

Le corps médical est peu informé des produits grand public, surtout des associations. Il existe un effort fait pour que ces médicaments n'échappent pas à l'information destinée au corps médical et aux pharmaciens.





G A S P A

# GESTION DE LA PRESCRIPTION (MEDICALE)

## I - OBTENTION DU MEDICAMENT = DISPENSATION PHARMACEUTIQUE

### 1 - Officine

Exécution de la prescription (ordonnance) médicamenteuse

↳ le pharmacien exécute l'ordre ↳ ordre

#### 1.1- Analyse de la prescription

Le pharmacien n'a pas toujours un accès direct au malade.

##### 1.1.1 - Contrôle de la conformité à la réglementation - Recevabilité

- Vérification de l'authenticité de l'ordonnance, il faut l'original ; s'il n'y a pas de surcharge de quantité, d'annotation supplémentaire. Attention aux ordonnances volées.
  - Respect de la validité pour les substances vénéneuses, toxiques ; la première ordonnance doit être présentée dans un délai de moins de 3 mois. Toute ordonnance peut dépasser plus d'un an. *ne.*
  - Respect des règles : nom, âge, poids ; stupéfiants, liste
  - Respect de la limitation des droits du prescripteur : sage-femme, dentiste
- Prescription de vétérinaire : - médicaments à usage vétérinaire  
- médicaments à usage humain pour les utiliser chez l'animal

Ordonnance de prescripteurs particuliers : guérisseurs, rebouteux  
problème car allure d'ordonnance médicale.

Toute ordonnance n'ayant pas les caractéristiques de la recevabilité peut être irrégulière. le pharmacien a à juger de l'importance de l'irrecevabilité, trois possibilités :

- honorer la prescription irrégulière
- inexécution de l'ordonnance
- solliciter le médecin pour qu'il corrige l'ordonnance

##### 1.1.2 - Analyse technique

- Eléments nécessaires pour une analyse technique d'une ordonnance.

Doivent apparaître sur l'ordonnance des paramètres physiologiques portant la notion de femme allaitant, grossesse, prise d'alcool, de tabac ; nom, âge, poids, surface corporelle..., des paramètres pathologiques antécédents, pathologie associée ; les éléments de thérapeutique en cours ... contraception.





G A S P A

Aucun de ces renseignements sauf (nom, âge, poids) n'est obligatoire, donc aucun ne figure sur l'ordonnance.

Si le pharmacien veut faire une analyse technique approfondie ou :

- il n'interroge pas le sujet, analyse stricte de l'ordonnance.  
contrôle dosage (unitaire du médicament), de la posologie, l'identité du médicament, les IAM

Cette situation est en conformité avec le droit et la déontologie l'examen du contenu ne va pas jusqu'à permettre au pharmacien d'en juger l'opportunité. le médecin seul est qualifié pour faire un diagnostic, conduire un traitement.

- il interroge le malade. Analyse de l'ordonnance avec un maximum de résultat.





RONEO IV du 04/05/95  
PHARMACIE CLINIQUE - M. FERRY

RENAUD C.  
ESOAVELOMANDROSO

## Analyse technique (suite 1.1.2)

L'analyse technique est limitée sauf si un pharmacien est intégré dans une unité de soins ce qui est fait rarement d'où l'intérêt d'avoir un dossier clinique-médical.

### \* Analyse de l'ensemble de la prescription - lecture dans son intégralité.

Voir relation entre tous les médicaments, ce qui permet de déterminer trois choses :

- **But thérapeutique recherché** : mis en évidence par l'homogénéité. Si hétérogénéité la cause peut être soit une polyopathie du patient, soit un manque de diagnostic amenant le prescripteur à une certaine hésitation donc prescription parapluie. La quête du but recherché n'est pas facile, n'est pas une obligation, le pharmacien n'a pas à deviner à travers une ordonnance la pathologie.
- **Qualité des médicaments** : l'attention doit être portée sur les médicaments à marge thérapeutique étroite, s'il y a de tels médicaments, il y a des modalités particulières de délivrance (liste - conseil). Distinguer ainsi les ordonnances à problèmes et les autres sans.
- **Interférences médicamenteuses** : l'analyse de l'ensemble permet cette recherche qui se fait sur la base des connaissances, ou grâce à l'aide apportée par l'informatique. Ce problème est de 2 types :
  - IAM vraie
  - incompatibilité physicochimique recherchée dans les préparations magistrales, ou les médicaments faisant l'objet d'association lors de l'administration.

### \* Analyse détaillée de la prescription

- **Identité du médicament** : le pharmacien doit éviter les erreurs de nom sur l'ordonnance. le critère de conformité est le nom du médicament et l'usage proposé, il a des limites. On s'attache à : Exemple : Prescription d'un médicament chez l'enfant alors qu'habituellement pas de prescription pédiatrique.
- **Dosage (contrôle)** : Le pharmacien doit éviter l'erreur due à un dosage, le critère principal est la mention de l'âge qui théoriquement est une obligation. (Forme adulte/Forme enfant).
- **Posologie** : Contrôler l'excès de posologie, ne pas délivrer une forme dépassant le maximum autorisé sauf si le médecin a écrit **je dis** (souligne sa volonté), mais dans ce cas le pharmacien peut refuser la délivrance dont il assumera la responsabilité.
  - Contrôler l'adéquation de la posologie, le pharmacien doit pouvoir juger de la pertinence posologique en fonction d'éventuelles insuffisances du patient (IH, IR). Ici le pharmacien est le plus pénalisé par l'absence de renseignement.
- **Contrôle C.I - P.E** : Contrôler la C.I clinique, la C.I liée aux formes galéniques, exemple sirop chez un diabétique. Ce contrôle nécessite la connaissance de la pathologie, éventuellement des pathologies associées.





G A S P A

## \* Bilan

En cas d'insuffisance, erreur de prescription il peut y avoir une faute d'imprudence de la part du pharmacien à exécuter une ordonnance imprécise ; une faute d'imprudence à pallier lui-même la faute.

Le pharmacien ne peut corriger une faute, Art. 5015-45 du Code de la Santé Publique (C.S.P), qui dit :

Le pharmacien ne peut modifier une prescription qu'avec l'accord exprès, préalable de son auteur.

Trois attitudes : - il peut honorer une prescription même si elle a une certaine insuffisance.  
- il a le droit de refuser d'exécuter. Il y a liberté de prescription du médecin, le pharmacien a le droit de refuser de participer à un acte qu'il estime dangereux.  
- il peut négocier avec le médecin, permettant au médecin de rectifier sa prescription.

## 1.2- Cession du médicament (dispensation proprement dite)

Cette délivrance valide la prescription médicale, cette validation est confirmée par différents formulaires administratifs remplis par le pharmacien.

### 1.2.1 - Médicaments dispensés

## \* Qualité

Le pharmacien ne peut délivrer que les médicaments dispensables = médicaments prescriptibles (cf prescription, le pharmacien ne peut pas avoir certains médicaments RUH). Le pharmacien doit délivrer le médicament prescrit Art. 569 du C.S.P qui indique l'impossibilité d'un refus de vente, de façon précise ; le pharmacien a l'obligation déontologique d'obtenir à l'intention du malade les médicaments nécessaires à son traitement. Donc le pharmacien ne peut pas avoir qu'une partie des médicaments. Ex. : herboriste qui avait un label pharmacie condamné pour refus de vente.

Les pratiques suivantes ne peuvent avoir cours :

- Certains pharmaciens ont décidé de ne plus délivrer des stupéfiants, de vendre des anticonceptionnels (des pilules ..... le Pape ne fait pas mieux remarquez...). Sur la base de l'art. 569 ; ces pratiques sont condamnées à priori.

(Actualité Methadone devant être distribuée par les officines de ville grâce à une organisation "médico-administrativo-pharmaceutique - réseau DRASS - médecin - certains pharmaciens, avec au départ un appel aux bonnes volontés... Aucune bonne volonté . . . on désignera donc les pharmaciens).

Le pharmacien doit délivrer uniquement les médicaments prescrits, exécution fidèle de l'ordonnance, le médecin seul est habilité à faire un diagnostic, instaurer un traitement. L'article 372 du C.S.P le confirme en indiquant que c'est son monopole. Le pharmacien ne peut modifier la conduite d'un traitement sauf s'il y a modification de la loi (une jurisprudence quoi!) Le pharmacien ne peut pas changer (n'a pas le droit de substituer) un médicament par un autre, régler le problème du générique moins cher, l'accord du médecin est obligatoire ; l'art. 5015 - 45 intervient dans ce cas.

Le pharmacien doit délivrer le bon médicament prescrit, toute erreur du pharmacien ou de son préposé est de nature à entraîner une poursuite pour coups et blessures voire homicide. Pour une erreur médicale de dosage, le pharmacien et le médecin sont poursuivis tous deux.





G A S P A

### \* Quantité

En fonction de la posologie, de la durée du traitement, des règles de la sécurité, pas plus de 1 mois.

La quantité à renouveler est précisée en fonction des données du tableau des toxiques (liste I et II), le renouvellement se fait après le délai d'utilisation du médicament.

#### 1.2.2 - Formalités administratives

- Inscription à l'ordonnancier- liste - préparation magistrale
- Porter une mention sur l'ordonnance : timbre de l'officine, le numéro de l'ordonnancier, la date de délivrance éventuellement  
Renouvellement interdit.
- Mention sur les spécialités lorsqu'elles sont inscrites à un tableau au niveau du conditionnement, apposer le timbre de l'officine, le n° d'ordonnancier, mode d'emploi.
- Tarification - problème préparation magistrale

#### 1.2.3 - Conseils

- Conseils d'utilisation : la délivrance ne doit pas être muette. Le pharmacien doit apporter des renseignements sur la bonne utilisation des médicaments, expliquer l'urgence thérapeutique (date ordonnance - délivrance) surtout si une mise en route rapide du traitement s'impose.  
Antibiotique - corticoïde.  
Conseil sur posologie - mode d'administration, le mode (condition d'administration, Ex. : flacon aérodoseur - verre d'eau).  
Le pharmacien doit apporter une indication pour une meilleure observance, arrêt progressif de certains médicaments, une information sur la conservation particulière de certains produits, non consommation d'alcool pour certains traitements, avertir de la possibilité de diminution de la vigilance, le méfait du tabac (inducteur enzymatique), alerter pour les effets indésirables (sensibilisation du patient mais attention il peut attendre tellement l'apparition de ces effets indésirables qu'ils surviennent... notion que E.I 5 % - 10 % ...).
- Autres informations : Fiches d'information imprimées par le Comité d'Education Sanitaire en France et mises à disposition au niveau des officines visant soit une pathologie soit une classe pharmacothérapeutique, à côté se pose le problème d'autres informations que le pharmacien peut donner.  
Le pharmacien doit restreindre l'information qu'il fournit à ce qui est utile, ceci est rappelé par C.S.P et le code de déontologie, Art. 5015-47. Le pharmacien doit s'abstenir de fournir un diagnostic ou pronostic sur une maladie.  
En cas de demande du patient, il est recommandé de répondre avec circonspection, Art. 5015-16 du C.S.P.

#### 1.3- Préparation magistrale

Doit être faite dans les règles de l'art.

### 2 - OFFICINE HOSPITALIERE

#### 2.1- Dispensation "nominative"

Copie de ce qui se passe en ville. Dans ce cadre, le patient bénéficie d'une prescription thérapeutique normalement écrite par le médecin, ou transcription d'une prescription orale soit par un autre médecin, soit par le personnel infirmier.





La prescription écrite est transmise aux pharmaciens hospitaliers qui analysent la prescription, honorent la prescription en cédant les médicaments qui seront acheminés vers les unités de soins et le personnel infirmier sera chargé de l'administration des médicaments.

Il existe plusieurs systèmes de dispensation selon la durée du traitement.

- pour une semaine : renouvellement si elle doit l'être
- système + encadré : prescription journalière

Seul système permettant au pharmacien de réaliser un acte pharmaceutique ; Pharmacie Clinique.

## 2.2- Distribution globale

Le médecin prescrit, écrit normalement, la prescription est honorée par le personnel infirmier sur la base de la dotation de l'armoire à pharmacie, la pharmacie n'étant sollicitée que pour réalimenter l'armoire, le pharmacien ne réalise pas un acte pharmaceutique dans ce cas.

Il existe des dispositions prises pour que ce pharmacien ait une partie de ses médicaments délivrée sous dispensation nominative ; ceci concerne :

- médicaments à marge thérapeutique étroite
- médicaments à indication encadrée
- médicaments coûteux

## II - SUIVI DE LA PRESCRIPTION (SUIVI - SURVEILLANCE - THERAPEUTIQUE)

### 1 - Moyens de suivi

#### - Indicateurs d'effet

- effet favorable : amélioration symptomatique, impression clinique globale
- E.I. : connus, inattendus
- absence d'effet : s'attacher à mettre en parallèle les effets et le taux sanguin du médicament si la surveillance porte sur les concentrations.

- Evaluer l'observance, ce n'est pas évident, le meilleur moyen est de contrôler la concentration sanguine, tester les urines, compter les médicaments qui restent (essai clinique), dans le domaine des produits sanguins stables (problème de la traçabilité).

Une seule technique: interrogatoire subtile, intelligent du patient.

### 2 - Les attitudes

Présence d'un effet : tout va bien

Le traitement doit être soit continué

soit arrêté (thérapeutique instaurée) pour une guérison programmée.

Absence d'effets : non réponse à un traitement

mauvais diagnostic

non observance du traitement

### 3 - Les acteurs

Surveiller le patient lui-même qui est son premier surveillant

Surveillants prescripteur - dispensateur de médicament

personnel infirmier

**AVEZ-VOUS APPRIS QUELQUE CHOSE ? FIN DU COURS DE PHARMACIE CLINIQUE**





G A S P A

# **PREAMBULE : VIE DU MEDICAMENT**

## **I - GENESE DU MEDICAMENT : RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT**

### **1.1 - Organisation**

### **2.1 - Conditions**

- a/ Décisions technico-administratives
- b/ Rentabilité - Rendement
- c/ Durée
- d/ Coût

## **II - MORT DU MEDICAMENT**

### **2.1 - Mort avant commercialisation**

- 1.1- Médicaments non recherchés
- 1.2- Médicaments éliminés par la recherche et le développement
- 1.3- Médicaments orphelins

### **2.2 - Mort pendant la commercialisation**

- 2.1 - Mort d'origine thérapeutique
- 2.2 - Mort d'origine administrative
- 2.3 - Mort d'origine économique

**CE PLAN CONCERNE LE CHAPITRE COMMENCANT PAGE 6**



# ETUDES PRECLINIQUES

## I - INTRODUCTION

- 1.1 - Définition et objectifs
- 1.2 - Réglementation
- 1.3 - Organisation

## II - ETUDES

### 2.1 - Etude pharmacodynamie

- 2.1.1- Définition - Objectifs
- 2.1.2- Méthodologie
- 2.1.3- Résultats
  - \* Apports
  - \* Limites
- 2.1.4- Exigences administratives

### 2.2 - Pharmacocinétique

- 2.2.1- Définition - Objectifs
- 2.2.2- Méthodologie
- 2.2.3- Résultats
  - \* Apports
  - \* Limites
- 2.2.4- Exigences administratives

## III Etudes 'toxicologiques'.

1. Définition - objectif - organisation
2. Etudes.

### 2.1. Toxicité.

- 2.1.1. Etude de la toxicité aiguë
- 2.1.2 Toxicité subaiguë - chronique.
- 2.2. Etudes des effets sur la reproduction.
  - 2.2.1. Etude du segment 1
  - 2.2.2. Etude du segment 2.
  - 2.2.3 Etude du segment 3.
- 2.3. -Mutagenèse - Cancérogénèse.
  - 2.3.1 Etudes mutagènes
  - 2.3.2 Etudes cancérogènes.

### 3. Résultats

- 3.1 Apports
- 3.2 Limites

### 4 Exigences administratives.





# ESSAIS CLINIQUES PRE-AMM : ESSAIS DE PHASE I, II, III

## I - DEFINITION ET OBJECTIFS

### 1 - Place

### 2 - Appellation

#### 2.1 - Essais

#### 2.2 - Phases

### 3 - Organisation générale : nature et objectifs

## II - LEGISLATION ET ETHIQUE

### 1 - Les textes régissant l'essai clinique

#### 1.1.- Les obligations

#### 1.2 - Les recommandations et/ou propositions

### 2 - Organisation de l'essai

#### 2.1 - Domaine de l'essai :

\* *Essais à finalité thérapeutique directe*

\* *Essais sans finalité thérapeutique directe*

#### 2.2 - Conduite de l'essai

\* *Les personnes* :- le sujet sain ou malade  
- le promoteur  
- l'investigateur

\* *Les lieux* : - milieu hospitalier  
- milieu libéral

\* *Les textes*

\* *Organisation*

\* *Contrôle et sanctions*





G A S P A

### 2.3 - Enregistrement de l'essai (AMM)

## 3 - Ethique de l'essai

### 3.1 - Conditions éthiques de l'essai

#### 3.1.1- Obligation de pré-requis :

\* *Principe - Définition*

\* *Pratique*

#### 3.1.2- Valeur scientifique du projet

\* *Principe - définition*

\* *Pratique*

#### 3.1.3- Rapport bénéfices/Risques acceptable

\* *Principe - définition*

\* *Pratique*

a/ Avec un sujet malade

b/ avec un sujet sain

c/ Sujet malade mais qui entre dans un essai sans finalité thérapeutique directe

#### 3.1.4- Consentement libre et informe

\* *Principe - définition*

\* *Pratique* : - chez le sujet malade  
- chez le sujet sain

#### 3.1.5- Le CCPPRB

## III - ORGANISATION ET METHODOLOGIE DES ESSAIS

### 1 - Essai non comparatif

#### 1.1 - Définition

#### 1.2 - Caractéristiques

### 2 - Essai comparatif

#### 2.1 - Définition

##### 2.1.1- Principe

##### 2.1.2- Traitement de comparaison





G A S P A

## 2.2 - Caractéristiques

### 2.2.1- Objectifs

### 2.2.2- Population

a/ aspect qualitatif

b/ aspect quantitatif

### 2.2.3- Traitement médicamenteux

### 2.2.4- Plan expérimental

a/ En groupes parallèles

b/ En groupes croisés

## IV - LES ESSAIS CLINIQUES PRE-AMM

## V - LES RESULTATS DES ESSAIS CLINIQUES PRE-AMM

### 1 - Données acquises

#### 1.1.- Descriptif

#### 1.2 - Enregistrement des données (plan administratif)

a/ AMM

b/ Agrément aux collectivités

c/ ASMR - prix - remboursement sécurité sociale

### 2 - Insuffisances et limites des données

#### 2.1 - Sur le plan des effets bénéfiques de l'utilisation du médicament

##### 2.1.1- Sujets

##### 2.1.2- Traitements

##### 2.1.3- Effets du médicament

##### 2.1.4- Conséquences





**G A S P A**

**2.2.- Sur le plan des effets indésirables**

**2.2.1- Sujet**

**a/ Qualité**

**b/ Le nombre**

**2.2.2- Durée du traitement**

**a/ La durée d'utilisation du médicament**

**b/ la durée limitée du traitement**

**2.2.3- Evaluation de l'effet**

**2.2.4- Conséquence**

**2.3 - Sur le plan du rapport bénéfices/risques**

**FIN DU CHAPITRE**

**N.B. : Supprimez la feuille 22'**





G A S P A

# EVALUATION POST-AMM DU MEDICAMENT

## I - EVALUATION DE L'EFFET BENEFIQUE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE

### 1 - Situation - Définition

#### 1.1.- Place

#### 1.2 - Objet

#### 1.3 - Appellation

### 2 - Objectifs

#### 2.1 - Précision sur l'effet

#### 2.2 - Précision sur le SMR

#### 2.3 - Détermination de l'utilisation

### 3 - Organisation et méthodologie

#### 3.1 - Essais cliniques

- Essais cliniques explicatifs

\* *Essais classiques*

\* *"Grands" essais*

\* *Méta-analyse*

- Essais cliniques pragmatiques

#### 3.2 - Etudes épidémiologiques - Suivi de cohortes

- Principes - Définition

- Techniques

\* *Etudes de prescription*

\* *Etudes de consommation*

### 4 - Résultats

#### 4.1 - Acquis

4.1.1- Description des acquis

4.1.2- Enregistrement des acquis





G A S P A

## 4.2 - Insuffisances et limites

4.2.1- Constat

4.2.2- Conséquences

# II - EVALUATION DE L'EFFET INDESIRABLE - PHARMACOVIGILANCE

## 1 - Situation et définition

1.1 - Place

1.2 - Définition

## 2 - Objectifs et fondements

2.1 - Objectifs

2.2 - Fondements

2.2.1- Effets indésirables non évitables

2.2.2- Effets indésirables non détectables avant la mise sur le marché

## 3 - Organisation

3.1 - Structure

3.1.1- Organisation nationale

3.1.2- Industrie pharmaceutique

3.2 - Fonctionnement

## 4 - Méthodologie

4.1 - Notification spontanée

4.1.1- Principe

4.1.2- Technique

\* *Détection de l'effet indésirable*

\* *Transmission de l'effet indésirable*

- Informateur
- Informations à transmettre
- Modalités de transmission





**G A S P A**

**\* Validation et exploitation des données**

- imputation - imputabilité
- méthodes d'imputabilité

**4.1.3- Avantages et inconvénients**

**4.2 - Etudes dites épidémiologiques**

**4.2.1- Principes**

**4.2.2- Techniques**

**\* Tables de mortalité ou morbidité**

**\* Suivi de cohortes**

**\* Etudes cas témoins**

**5 - Résultats**

**5.1 - Acquis**

**5.2 - Enregistrement des données**

**5.3 - Insuffisances et limites**



# **PLAN DE PHARMACIE CLINIQUE**

## **PREAMBULE : LES PROPRIETES DU MEDICAMENT**

### **I - PROPRIETES PHARMACOCINETIQUE**

Introduction : Phase biopharmaceutique  
Phase pharmacocinétique  
Phase pharmacodynamique

#### **1 - Données pharmacocinétiques**

##### **1.1- Données après administration unique**

###### **1.1.1 - Paramètres d'absorption**

- \* Données absolues : KA - Cmax - Tmax
- \* Biodisponibilité

###### **1.1.2 - Paramètres de distribution**

- \* Fixation aux protéines plasmatiques
- \* Volume apparent de distribution
- \* Diffusion tissulaire

###### **1.1.3 - Paramètres d'élimination (cinétique linéaire)**

- \* Cinétique linéaire
- \* KE
- \* t1/2
- \* Clairance

##### **1.2- Données après administration répétée**

###### **1.2.1 - Niveau d'équilibre, état d'équilibre : Steady state**

###### **1.2.2 - Concentration du niveau d'équilibre**

- \* Cmoy
- \* Cextrême

###### **1.2.3 - Délai d'obtention du niveau d'équilibre**

#### **2 - Caractéristiques des paramètres pharmacocinétiques**

##### **2.1- Caractéristiques**

###### **2.1.1 - Constante**

###### **2.1.2 - Interdépendance et modélisation**





G A S P A

## 2.2- Variabilité

### 2.2.1 - Notions générales

### 2.2.2 - Variabilité liée au médicament

- \* Facteurs pharmaceutiques
- \* Doses
- \* Durée d'administration

### 2.2.3 - Variabilité liée au sujet

## II - EFFET BENEFIQUE DU MEDICAMENT

### 1 - Définition et terminologie

### 2 - Caractéristiques

#### 2.1- Effet thérapeutique exclusivement

#### 2.2.- Effet unique ou non

#### 2.3 - Effet apparent

##### 2.3.1 - Contribution à l'effet

##### 2.3.1 - Effet placebo

### 3 - Variabilité de la réponse thérapeutique

#### 3.1- Expression

#### 3.2- Origine

##### 3.2.1 - Sujet

##### 3.2.2 - Utilisation du médicament

### 4 - Catégories de médicaments sur le plan de l'effet bénéfique

#### 4.1- Médicaments validés

#### 4.2- Médicaments non validés

#### 4.3- Cas particuliers de médicaments non validés : les thérapeutiques parallèles

##### 4.3.1 - Définition

##### 4.3.2 - Evaluation

##### 4.3.3- Résultats de l'évaluation





### III - EFFETS INDESIRABLES

#### 1 - Définition et terminologie

##### 1.1- Définition

##### 1.2- Terminologie

#### 2 - Caractéristiques et catégories des effets indésirables

##### 2.1- Effet indésirable attendu

###### 2.1.1 - Définition et détection

###### 2.1.2 - Expression et manifestation de ces effets

###### 2.1.3 - Origine de l'effet

###### 2.1.4 - Caractéristiques :

- \* Dépendance
- \* Gravité
- \* Réalité
- \* Fréquence

##### 2.2- Effet indésirable inattendu

###### 2.2.1 - Définition et détection

###### 2.2.2 - Manifestation et expression

###### 2.2.3 - Origine de l'effet

###### 2.2.4 - Caractéristiques :

- \* Dépendance
- \* Gravité
- \* Réalité
- \* Fréquence





# INDICATION THERAPEUTIQUE

## I - DONNEES GENERALES

### 1 - Définition

- 1.1- Définition
- 1.2- Nature
- 1.3- Type d'indication

### 2 - Détermination

- 2.1- Techniques et catégories de médicaments
- 2.2.- Expression

## II - CAS PARTICULIERS

### 1 - Indications thérapeutiques avec restriction

- 1.1- Techniques de détermination et catégorie de médicaments
- 1.2- Expression

### 2 - Indication thérapeutique sans AMM





G A S P A

# MOMENT DU TRAITEMENT

## I - DONNEES GENERALES

### 1 - Définition

### 2 - Détermination

### 3 - Caractéristiques

#### 3.1- Donnée normalement officielle

#### 3.2- Donnée normalement fixe

### 4 - Usage

## II - CAS PARTICULIERS

### 1 - Chronologie

#### 1.1- Les bases

##### 1.1.1 - Chronobiologie

Notion de biorythmes et nature des biorythmes

Caractéristiques des biorythmes

Classification des biorythmes

Biorythme chez l'homme

##### 1.1.2 - Chronopathologie

##### 1.1.3 - Chronopharmacologie

Chronopharmacocinétique

Chronopharmacodynamie = chronesthésie

Chronoefficacité (chronergie)

#### 1.2- Utilisation de la chronothérapie

##### 1.2.1 - Techniques

##### 1.2.1.1- Chronoptimisation thérapeutique

- Principe

- Techniques

→ posologie fixe (unique ou répétée) à horaire d'administration répété

\* Principe

- \* Applications :
- diminution des E.I
  - augmentation des effets bénéfiques
    - importance
    - durée





G A S P A

→ posologie variable dans le temps

\* Principe

\* Applications : • domaine  
• modalité

### 1.2.1.2- Action sur la biochronostucture

#### 1.2.2 - Difficultés

- Manque d'études
- Difficultés pratiques
- Variations individuelles

## 2 - Moment du traitement et activité du médicament

### 2.1- Médicaments ayant une activité principale à prendre en compte

- effet favorable
- effet favorable/E.I

### 2.2- Médicaments à E.I sur le vigilance et la qualité du sommeil

#### 2.2.1 - Somnolence

- Médicaments
- Dispositions

#### 2.2.2 - Excitation ou insomnie

- Médicaments
- Dispositions

#### 2.1.3 - Troubles du sommeil

- Médicaments
- Dispositions





G A S P A

Groupement d'Achat des Spécialités Pharmaceutiques et Accessoires

course 27.0395.

3. rue Bechevelin  
69007 LYON  
Tel: 78 58 71 72  
Fax: 78 58 60 00

# DUREE DU TRAITEMENT ARRET DU TRAITEMENT

## I - DONNEES GENERALES

### 1 - Définition

### 2 - Détermination

### 3 - Caractéristiques

3.1- Données officielles

3.2- Données normalement documentées

### 4 - Usage

4.1- Durée

4.2- Arrêt

## II - CAS PARTICULIER - L'ARRET BRUTAL DU TRAITEMENT

### 1 - Manifestations d'effets indésirables

1.1- Phénomène de rebond

1.2- Pharmacodépendance et état de manque

### 2 - Condition d'apparition d'effet indésirable

2.1- Condition de traitement

2.2- Condition de l'arrêt du traitement

Prescription

Automédication

2.3- Sujet

### 3 - Conduite pratique

Information

Eviter l'arrêt brusque





# MISE EN GARDE PRECAUTIONS D'EMPLOI CONTRE-INDICATION

ORIGINE

DETERMINATION

CONSEQUENCE

## I - ETATS GENETIQUES (PHARMACOGENETIQUE)

### 1 - Données

#### 1.1.- Pharmacogénétique

- \* Définition
- \* Expression
- \* Répartition

#### 1.2 - Différents polymorphismes

### 2 - Conduite thérapeutique

#### 2.1 - Objectifs

##### 2.1.1- Amélioration de l'efficacité thérapeutique

- Par augmentation de la posologie
- Par diminution de la posologie

##### 2.1.2- Diminution des E.I

##### 2.1.3- Développement du médicament

#### 2.2 - Réalisation pratique - Application

##### 2.2.1- Phénotypage

##### 2.2.2- Génotypage

- Principe
- Réalisation





G A S P A

## II - ETATS PHYSIOLOGIQUES

### 1 - Enfant

#### 1.1 - Données

##### 1.1.1- Données pharmacocinétiques

- Absorption
  - Voie orale
  - Autres voies
- Distribution
  - Vd
  - Fixation protéique
- Biotransformation
- Excrétion

##### 1.1.2- Données pharmacodynamiques (et cliniques)

- Effet favorable
- E. I
  - \* Facteurs de risques
  - \* Effets rencontrés
    - . Habituels par susceptibilité accrue
    - . Originaux par interférence

##### 1.1.3- Données épidémiologiques

- Prescription et automédication
- Observance médicamenteuse

### 1.2 - Conduite thérapeutique

#### 1.2.1- Avant la prescription thérapeutique

#### 1.2.2- Prescription thérapeutique

##### 1.2.2.1- Médicaments prescriptibles

- \* Médicaments à situation "normale"
- \* Médicaments à situation "ambiguë"

##### 1.2.2.2- Posologie

- Posologie existante
  - . AMM VIDAL
  - . Pharmacopée
- Posologie absente

##### 1.2.2.3- Formes et voies d'administration

##### 1.2.2.4- Expression de la prescription

#### 1.2.3- Après la prescription : la surveillance





**G A S P A**

**Groupement d'Achat des Spécialités Pharmaceutiques et Accessoires**

**3. rue Bechevelin  
69007 LYON  
Tel: 78 58 71 72  
Fax: 78 58 60 00**

## **2 - Personne âgée**

### **2.1 - Données**

**2.1.1- Données pharmacocinétiques**

**2.1.2- Données pharmacodynamiques et cliniques**





## ERRATA DE PHARMACIE CLINIQUE

Page 17 CCL : Conclusion D'après le profil.

Page 21 2.- L'animal ....., 3-, 4- Ce paragraphe va à la p. 22 dans 3.2 - Limites

Page 23

1.1. - Place

... action pharmacologique chez l'homme.

Page 27 \* Le contrôle et les sanctions

1.7 - CCPPRB doit être alerté

1.1.3- Personnes protégées

1.1.6- Non respect des règles interdisant la professionnalisation...

Page 30

3.1.3-

En pratique 2 figures

\* sujet malade

\* sujet sain

Pour le sujet malade qui entre dans un essai sans finalité thérapeutique directe, on raisonnera comme dans le cas d'un sujet sain, il n'y a que des risques pour ce sujet.

Page 30

\* Sujet malade

1.2 - Les bénéfices attendus sont seulement supputatifs (supputés) on n'est pas ~~sur~~ sûr qu'ils se produiront.

Page 31

3.1.4-

Définition : Le principe de l'inviolabilité du corps humain.

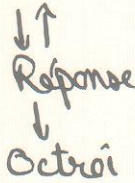


# ERRATA PHARMACIE CLINIQUE

p.46 Il y a 2 schémas différents

\* Celui du haut concerne l'octroi d'une ATII au niveau national

Il manque des flèches : Thésaurus d'instruction



À gauche, lire "amplification de l' ATII " et non amplification.

\* Le schéma du bas concerne l'octroi d'une ATII au niveau européen

p47 l.3 → ASTR au lieu d' ATIR

l.7 → Ratio au lieu de ration

p50 l.2 → Remplacer effets secondaires par effets indésirables

l.4 → l' évaluation clinique pré-ATII s'avère insuffisante et peu performante (~~pré-clinique~~)

p52 2 conséquences : détermination du ratio  
évaluation du ratio

p61 avant "Remarque" : il y a un cafouillage sur l'orthographe de CREUTZFELD - JAKOB

p71 avant dernière ligne, remplacer élimination par évaluation

p78 Petit schéma : SSC = surface sous courbe.  
\* Biodisponibilité ... médicament qui atteint la circulation ... vitesse avec laquelle elle l'atteint.



Page 85

l.3 → la clairance hépatique est fonction de l'activité des enzymes impliquées ...

P. 99

4.3 Un cas particulier de médicaments non validés: les thérapeutiques dites parallèles

P.102

l.5 → Refus au titre de l'innocuité

p.103

b. Expression et manifestation de ces effets :

Dans effets cutanés, rajouter: dyschromie, acné, hirsutisme, chûte des cheveux, photosensibilisation  
Dans troubles digestifs, rajouter: hépatites.

P.111

avant dernière ligne → Médicament SLF: selon la formule.

P.115

l.6 Puissance et efficacité.

P.116

l.8 On parle de la marge thérapeutique (doses) qu'il ne faudra pas confondre avec la zone des concentrations thérapeutiques page 121.

P.119

1.2.1

Sujets et traitements concernés

## ERRATA d'Immunologie

p25: OAH = Oedème Angioneurotique Hériditaire et non pas angioneurotique!

p62: Anémie de BIERMER

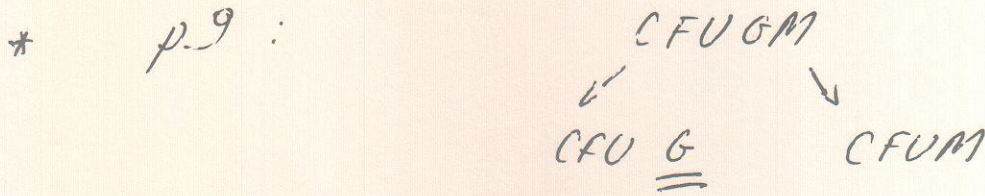
p68: ds les médiateurs préformés, il faut ajouter les activateurs del kinine

p69: lire tinus abeines



# Errata d'hemato (toujours le meme)

\* erreur de numerotation du cours: du 08.03.95  
→ p 35 à 43.



\* p15: biosynthese de l'hemoglobine:  
remplace erythropoietine → par erythropoiese  
et dans 213 lignes erythrocytaire par erythro-  
blastique

\* p16: N = 20 à 25 mu lml

\* p23: Ala synthetase

\* p25: 4 molecules d'heme + 1 tetrasomere de  
globine  
→ hemoglobine

\* p28: fin de page: carboxhemoglobine (HbCO<sub>2</sub>)

\* p31: le complexe Hb-Hp elimine par les  
cellules hepatoques

\* p35: Thalassemie: anomalie de synthese

p43: pour HbE → α<sub>2</sub>β<sub>2</sub>26Glu → lys  
à enlever





## ERRATA DE PHARMACIE CLINIQUE

**Page 14** : Changer le plan

### II - ETUDES PHARMACOLOGIQUES

- 1 - Définition, objectifs, organisation
- 2 - Etudes
  - 2.1- Etudes de pharmacodynamie
  - 2.2- Etudes de pharmacocinétique (p. 16)

**Page 28**

Dernière phrase, changer "dans un circuit hors service public "par dans un circuit hors pouvoirs publics.

**Page 32**

Le sujet sain :

" La loi HURIET définit un dédommagement qui est plafonné à 20 000 F par an ce qui équivaut à 4 essais au plus".

**Page 40** :

① "La corrélation entre critère **intermédiaire** et critère clinique est imparfaitement définie..."

**Page 70**

12e ligne : rajouter problème d'ordre quantitatif : difficulté à objectiver les effets donc de grands effectifs sont nécessaires.

**Page 89**

"A partir du moment où tout est interdépendant"...

**Page 97**

Manifestations : elles peuvent être objectives ou subjectives :

- modifications objectives : modifications de l'ECG, EEG, NFP
- modifications subjectives : sédation, disparition de la douleur

**Page 99**

- 4.2 : "Médicaments sans AMM : médicaments non mis à disposition sous forme de spécialités"

**Page 102**

• Dans exclure le refus d'évaluation : rajouter "le refus au titre du dogme".

**Page 137**

3.1- Donnée officielle :

Mettre liste I et II au lieu de tableau I et II.





G A S P A

**Page 143**

4.2.2- Quantité de médicaments (nombre et forme)

**Page 148**

2.1.1 - • par diminution de la posologie : chez les métaboliseurs lents ou limités.

**Page 153**

1.2.1 - Dans abstention thérapeutique : **d'autant** plus d'abstention que l'enfant est jeune : nouveau-né, nourrisson...

**Page 157**

• Dans **fixation protéique** : il y a en général une diminution de l'albumine et une augmentation de l' $\alpha_1$  **glycoprotéine**. Les antidépresseurs neuroleptiques,  $\beta$  bloqueurs qui se lie préférentiellement sur l' $\alpha_1$  **glycoprotéine** voient leur forme libre diminuer d'où VD diminue.

• Dans **biotransformation** : Là cette diminution affecte tous les médicaments à forte clairance hépatique, **augmente** la t1/2 d'où tendance à l'accumulation.

• Dans **2.1.2 - Données pharmacocinétiques et cliniques** :

\* effets thérapeutiques

\* effets indésirables : 2 types

→ **E.I. indésirables** : apparition d'E.I habituels chez l'homme normal mais avec une susceptibilité accrue. Cette susceptibilité concerne surtout des E.I. centraux avec les psychotropes (sédation, confusion, désorientation).

Cela concerne les ADTC, les neuroleptiques, les barbituriques, les benzodiazépines, la lévodopa.

Possibilité d'incontinence, de mouvements anormaux...

susceptibilité accrue aux antihypertenseurs. (Ex. : malaise, chuter).

→ **E.I non habituels** : IR lors de traitement avec un A.I. ...

**Page 170**

Dans 4.1 - Consommation médicamenteuse : chez la femme **allaitante**.

**Page 177**

Dans 2.1.1 - **Biotransformation** : Dans l'I.H , il y a une

↓ de la biotransformation.  
*diminution.*

**FIN DES ERRATA...**



Bien lire ce plan, c'est aussi un exorta

LA PRESCRIPTION THERAPEUTIQUE  
MEDICAMENTEUSE "MEDICALE"

→ Problèmes à partir de la page 201

I. Les prescripteurs

II. Les médicaments prescriptibles

III. Conditions de la prescription: choix et stratégies thérapeutiques

IV. Prescription

1. Prescription normale

2. Prescription particulière

2.1 Organisation dans le temps

\* traitement séquentiel

\* traitement en fonction des résultats

⇒ Echec immédiat: Absence d'effet favorable lors d'une prise unique (hypnotique) ou lors d'un traitement chronique après atteinte du steady-state

Explication: En cas d'échec on revient au diagnostic.

Inverser (1) et (2) dans les commentaires.

⇒ Echec progressif.

Explication: à partir du moment où le médicament a été efficace pendant un temps, il n'y a pas lieu de revenir sur le diagnostic. On remet en cause la thérapeutique.

2.2 Organisation psychologique

2.3 Organisation en nombre de médicaments

2.3.1 Association de médicaments dans le cadre d'un traitement.

\* définition

\* objectif, utilisation

Malade  
diagnostique

il manque une flèche

Pathologies multiples

Association de médicaments

Pathologie unique

médicament seul



### △ au plan

- augmentation de l'efficacité (ex d'association pour augmenter l'effet)
  - diminution des EI (l'2o en partant de la 1o)
- Plusieurs cas :
- association de produits dont l'un vise à ...
  - association pour diminuer la toxicité ...
- Délai d'apparition d'activité

### \* Conditions de réalisation:

- Résulte de la seule décision du prescripteur
- association nécessaire et utile, médicament n'interagissant pas
- Il existe 2 sortes d'interactions
  - interaction médicamenteuse
  - incompatibilité physico-chimique

Pour éviter ce type d'incompatibilité, le législateur a prévu qu'il est interdit de déconditionner (Loi Talon).

### \* Inconvénients

La prescription d'association médicamenteuse mène à un diagnostic imprécis et finalement à une thérapeutique de couverture.

### 2.3.2 Combinaison fixe

#### \* définition

exemples :

- spécialités pharmaceutiques (prép. conseil ...)
- préparation magistrale standard (composition fixée par la pharmacopée ou le formulaire national)

#### \* objectifs et justification

- justification d'emploi pour le prescripteur et le patient

#### POUR LE PRESCRIPTEUR :

- simplicité de prescription
- garantie d'efficacité
- sécurité d'emploi

#### POUR LE PATIENT :

- commodité d'emploi
- coût réduit
- moins de toxicité (à risque d'abus de certains composants)
- facilite l'automédication (c'est un problème pour la collectivité).



\* Conditions de réalisation de la combinaison fixe  
conditions pharmacocinétiques (~~pharmacologique~~): la voie d'élimination doit être étudiée

(3)

\* Inconvénients

V. Expression de la prescription: l'ordonnance médicamenteuse

1. Ville

1.1 Canton

1.2 Modalités

2. Hôpital

l.14 Malheureusement cette modalité de prescription concerne 5 à 10% des hôpitaux seulement.

---

## PRESCRIPTION NON MEDICALE Page 207

I. Prescription pharmaceutique

1. Le prescripteur

1.1 En ville

1.2 # l'hôpital

2. Médicaments prescriptibles

2.1 Catégories au conformation avec la CEE

2.2 Appellation

- Produit de médication familiale est un terme employé mais il est mauvais car sous-entend que le médicament est bon pour toute la famille.

- on parle aussi de médication officinale.

3. Acte de prescription

3.1 opérations préalables

page 208 l.8

Le pharmacien ne devrait pas renouveler en cas de persistance de symptômes mais orienter vers une consultation médicale.

3.2 choix thérapeutique



## 4. Expression - prescription

Pas de médication familiale mais spécifique pour la symptomatologie donnée d'un individu donné.

## II. Automédecation

### 1. Définition

### 2. Pratique de l'automédecation

#### 2.1 Utilisateurs

#### 2.2 Modalités

#### 2.3 Médicaments utilisés

##### 2.3.1 Qualité

##### 2.3.2 Quantité

#### 2.4 Indication

### 3. Raisons de l'automédecation

#### 3.1 Sociologiques

#### 3.2 Médicales

#### 3.3 Économiques

#### 3.4 Santé publique

### 4. Dangers de l'automédecation

#### 4.1 Dangers et risques

##### 4.1.1 Indication contestable

##### 4.1.2 Mauvaise utilisation

#### 4.2 Moyens pour limiter les dangers...

##### 4.2.1 Thèse à disposition de ...

##### 4.2.2 Modalité de dispensation ...

##### 4.2.3 Modalités d'information

Toutes mes excuses pour le temps perdu.