

Institut National de Formation Supérieure Paramédicale de Médéa

*Programme de formation tronc commun
licences professionnalisantes
Année universitaire : 2012 - 2013*

Module de Pharmacologie



Enseignant : Mr. RAMOUL T.



behaviorisme26@hotmail.fr

Web : <http://www.infp.dz/?INFSPM-Medea>

Septembre 2012

Sommaire

Introduction et définition de la pharmacie	3
Définition du médicament	5
Origine des médicaments	15
Formes pharmaceutiques des médicaments	18
Voies d'administrations des médicaments	22
Devenir du médicament dans l'organisme	26
Variations de l'action des médicaments dans l'organisme	35
Activités hospitalières	40
Législation pharmaceutique	46
Les dangers de l'automédication	49

La Pharmacie

I/ Définition :

Est l'art est la science de préparer les médicaments doués d'une efficacité maximale, dosés avec la plus grande précision et présentés sous la forme la plus acceptable que possible par le malade. Elle étudie également son devenir dans l'organisme.

1-1 Est la Science des médicaments, de leurs compositions et leurs préparations. Science qui se sert à d'autres disciplines et courants scientifiques, tels que les mathématiques, la physique, la biologie, la chimie, la botanique etc....

1-2 Est l'art de préparer le médicament selon les règles de la galénique.

1-3 Est aussi considérée comme un lieu où on préparation, entrepose, vente des médicaments et d'exercice de la pharmacie.

Les professionnels habilités à exercer à l'officine sont :

- ✓ Le Pharmacien responsable de ces lieux.
- ✓ Le Préparateur en pharmacie auxiliaire.
- ✓ Le Vendeur en pharmacie qualifié.

II/ Domaines de la pharmacie / science

2-1 Pharmacocinétique :

Etudie le sort des médicaments dans l'organisme, c'est-à-dire leur absorption, distribution, transformations et élimination.

2-2 Pharmacodynamique :

Etudie les effets des médicaments sur l'organisme, qu'ils soient bénéfiques ou indésirables ;

2-3 Pharmacologie :

Science qui étudie les médicaments :

- leurs compositions
- leurs emplois
- leurs actions
- leurs éliminations
- leurs toxicités

2-4 Pharmacovigilance :

Est consacrée à l'étude et à la prévention des effets indésirables des médicaments. Elle est organisée sur le plan national : médecins et pharmaciens signalent aux centres régionaux de pharmacovigilance, les effets indésirables non encore connus des médicaments ou de leurs associations. Il est à signaler que l'administration simultanée ou successive de plusieurs médicaments peut

conduire à des effets inattendus, par exemple augmentation ou diminution des effets thérapeutiques.

III/ L'acte pharmaceutique :

N'est autorisé par la loi à dispenser (distribuer) le médicament que le pharmacien personne titulaire d'un diplôme de pharmacien.

3-1 Les droits du pharmacien :

En présence d'une ordonnance, le pharmacien doit procéder à une Lecture critique qui l'amène à examiner la régularité technique de l'ordonnance :

- a- Recevabilité de l'ordonnance.
- b- Authenticité de l'ordonnance.
- c- Respect des règles de forme et de limitation au droit de prescription.
- d- Régularité technique de l'ordonnance.
- e- Contenu du dosage du produit.
- f- Contrôle de la posologie.
- g- Contrôle de l'identité du médicament.

3-2 Devoirs du pharmacien :

L'examen du contenu de la prescription ne lui permet pas de juger l'opportunité car le médecin est seul qualifié pour établir un diagnostic et conduire un traitement.

- Le pharmacien à l'obligation d'exécuter l'ordonnance.
- Peut substituer un médicament par un autre après autorisation du prescripteur.
- Il a l'obligation de donner conseils aux patients et leurs expliquer l'emploi exact des médicaments.

N.B :

L'acte pharmaceutique :

- Analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale
- Préparation des doses à administrer
- Disposition d'information nécessaire au bon usage des médicaments
- L'identité des paramètres physiologiques
- Conformité de l'ordonnance à la réglementation
- Respect de la législation des substances vénéneuses
- Cohérence du traitement
- Contrôle de la posologie
- Précaution d'emploi et contre indication
- Recherche d'interactions médicamenteuses.

Définition du médicament

Introduction :

L'art de guérir c'est-à-dire l'art médical et pharmaceutique est aussi vieux que la souffrance elle-même.

Le premier homme qui fut malade chercha à soulager par lui-même ses propres maux ; peu à peu les individus par esprit de solidarité tentèrent de venir en aide en se faisant profiter mutuellement de leur expérience et de leurs observations puis le rôle de guérisseur devint une fonction.

L'exercice de la médecine était pratiqué par des prêtres qui se spécialisaient dans telle ou telle maladie. Les médicaments étaient préparés dans des temples suivant des règles établies. Les secrets n'étaient livrés qu'aux adeptes. Peu à peu ces sciences se répandirent à travers l'humanité.

I/Définition :

Un médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés **curatives** (exemple : aspirine pour soulager les maux de tête) ou **préventives** (administration de vaccins : prophylaxie d'une maladie) à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'**établir** un diagnostic médical (produits de contrastes utilisés en radiologie) ou de **relever, restaurer, corriger** ou **modifier** leurs fonctions organiques (exemple : administration de soluté de réhydratation, le sang pour relever la fonction d'un patient etc.).

II/ Composition d'un médicament.

La substance de base qui sert à guérir s'appelle principe actif ou (drogue).

Un médicament se compose d'un ou plusieurs principes actifs et d'un ou plusieurs excipients ou véhicules (s'il s'agit de médicaments en forme liquide).

L'excipient sert à diluer ou à enrober le principe actif ; à le protéger de l'humidité, de l'altération rapide et de faciliter son administration par augmentation de son volume. L'excipient est une substance inerte sans action sur le principe actif ; exemple : talc, glucose, amidon, agglutinants etc.

Un médicament est dit simple lorsqu'il renferme un seul principe actif ou composé lorsqu'il renferme plusieurs principes actifs.

III/Différents types de médicaments.

a/ Médicaments magistraux :

Un médicament magistral n'est préparé qu'au moment du besoin c'est-à-dire à la demande à cause de l'altération rapide, de mauvaise conservation. Exemple : préparation médicamenteuse à usage dermatologique.

La formule est susceptible d'être modifiée par le prescripteur en augmentant ou diminuant les quantités. Potion à la **théophylline** (conservation 24 heures).

Ces préparations sont réalisées aux niveaux des officines et sont désignées par une étiquette sur laquelle est portée le nom de la pharmacie (nom du

pharmacien) son adresse, nom du produit, son dosage et éventuellement la formule.

b/ Médicaments officinaux :

Se sont des médicaments préparés à l'avance selon une formule officielle extraite du codex ou pharmacopée. Ils sont de longue conservation 2, 3 ou 5 ans. Exemple : **Aspirine***.

Avant leur vente, ils sont soumis à une autorisation de mise sur le marché appelé **A.M.M.** et cela après avoir vérifié leur efficacité, innocuité, toxicité, stabilité physico-chimique etc.

A côté de ces **A.M.M.**, ils existent des médicaments disposant d'une **A.T.U** (Autorisations temporaires d'utilisation). Concerne l'utilisation à des fins thérapeutiques de médicaments sans autorisation de mise sur le marché (**A.M.M.**) destinés à traiter des pathologies graves ou rares en absence d'alternative thérapeutique lorsqu'il n'existe pas de médicament approprié (médicaments orphelins). L'**A.T.U** est soit nominative pour un patient désigné ou porte sur une cohorte de patients et est alors délivrée après avis de la commission d'**A.M.M** quand l'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées.

Les Autorisations Temporaires d'Utilisation (**ATU**) sont délivrées dans les conditions suivantes :

- Les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des pathologies graves ou rares (médicaments orphelins).
- Il n'existe pas de traitement approprié.
- Leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques.

Les médicaments concernés par **ATU** sont les médicaments réalisés hors essais cliniques de spécialités sans **A.M.M.**

D'autre part, le prescripteur est tenu de fournir un dossier complet sur ce médicament (pharmacovigilance) c'est-à-dire une évaluation efficacité/tolérance, effets indésirables, effets secondaires ainsi que les incidents et accidents rencontrés en vue d'une amélioration des connaissances sur ce médicament.

Pour sa part, le patient s'engage à signer un formulaire assumant sa responsabilité entière en cas de survenu de malheurs.

c/ Médicaments essentiels: l'organisation mondiale de la santé (**OMS**) a défini une liste de médicaments révisée régulièrement, indispensables au traitement des maladies les plus répandues et appelés pour cette raison « médicaments essentiels ». Elle comporte environ 220 principes actifs.

d/ Allopathie : représente la thérapeutique traditionnelle, avec les médicaments que nous venons de décrire.

e/ L'Homéopathie : emploie des préparations médicamenteuses utilisées à doses infinitésimales, selon deux règles fondamentales :

- **La loi des contraires** : le médicament employé s'attaque à la cause de la maladie et en neutralise les effets.

- **La loi des semblables** : la maladie est guérie par des substances qui produisent dans l'organisme sain les mêmes réactions que la maladie. Par exemple contre la fièvre, on emploiera un médicament qui provoque la fièvre.

IV/Le conditionnement et la conservation des médicaments :

A/ Conditionnement des médicaments :

Le conditionnement donne au médicament son aspect définitif que l'on trouve dans les pharmacies. Il a pour but :

- ✓ De protéger le médicament des chocs et de tous les facteurs possibles d'altération : lumière, vapeur d'eau, environnement, souillures diverses...
- ✓ De rendre facile l'utilisation du médicament par le malade ;
- ✓ De porter un étiquetage conforme à la législation pour la sécurité du malade ;
- ✓ D'être inerte vis-à-vis du médicament.

Le conditionnement est en verre (ampoule, flacon), en matières plastiques, en aluminium (conditionnement des pommades), ou en complexe aluminium-polyéthylène (conditionnement unitaire des comprimés et suppositoires).

B/ Conservation des médicaments :

La conservation c'est-à-dire la stabilité du médicament, doit se prolonger pendant tout le temps prévu pour son utilisation. Les causes d'altération des médicaments sont essentiellement dus à :

- ✓ Des agents physiques, surtout la chaleur et la lumière qui provoquent des transformations des molécules. Pour y faire face, le médicament est conditionné dans un système opaque (verre coloré pour les liquides, gélules ou comprimés enrobés pour les poudres) ;
- ✓ Des agents chimiques, essentiellement l'air qui oxyde le médicament, la vapeur d'eau qui favorise les phénomènes de déliquescentes, etc. Pour empêcher ces effets, les solutions sont protégées de l'air grâce à des flacons entièrement remplis ou remplis sous gaz inerte ; les comprimés effervescents sont conservés dans des tubes d'aluminium renfermant un gel de silice qui absorbe l'humidité ;
- ✓ Des germes, champignons, algues qui peuvent se développer dans certains médicaments.

Tous les médicaments ont une « date de péremption » c'est-à-dire une date limite d'utilisation au-delà de laquelle le produit doit être jeté. Cette date est portée en clair sur l'emballage.

V/ Les grandes utilisations des médicaments :

Les médicaments peuvent être classés en quatre grands groupes selon leurs effets.

- 1- **Les médicaments symptomatiques** sont les plus nombreux. Ils guérissent le symptôme et non la maladie.

- 2- **Les médicaments curatifs**, malheureusement peu nombreux, guérissent le malade en s'attaquant à la cause (on dit encore étiologie) de la maladie. Les antibiotiques et les sulfamides font partie de ce groupe.
- 3- **Les médicaments substitutifs** remplacent un constituant physiologique de l'organisme qui fait défaut (vitamines, insuline, estrogène...).
- 4- **Les médicaments préventifs** protègent le sujet sain d'une maladie (vaccins) ou modifient temporairement un processus physiologique (contraceptifs oraux).

VI/DCI ou nom générique et nom de spécialité.

1/La DCI ou nom générique :

Le principe actif d'un médicament est désigné par le nom chimique du produit qui constitue la **Dénomination commune internationale (DCI)**.

Exemple : Acide acétylsalicylique = Aspirine*

Ampicilline (**DCI**) vendue sous le nom d'Ampicil*

Standacilline*, totapen* (noms commerciaux ou noms de Spécialités).

Cette DCI est également appelée nom générique. Le nom commercial apparaît en grand avec un ® par contre la **DCI** apparaît en caractère plus petit sous le nom commercial est difficile à la prononciation.

2/Définition du médicament générique :

Le générique est un médicament ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs qu'une spécialité de référence.

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique découvre un médicament, il le protège par un brevet qui assure l'exclusivité commerciale, et ce pendant 20 à 25 ans. Au delà de cette période, la licence de fabrication de ce médicament de référence tombe dans le domaine public. Un autre laboratoire peut alors commercialiser un générique, comparable au médicament de référence.

Le générique est une copie conforme en qualité et en quantité de la spécialité d'origine, mais avec un prix inférieur correspondant à l'absence d'investissement de recherche. Les génériques sont destinés à se substituer au médicament original.

Le code de la santé public définit le générique comme : celui qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées...

3/Principe de bioéquivalence :

a/ L'autorisation de mise sur le marché des génériques :

L'AMM est indispensable pour la commercialisation du médicament. La commission d'AMM assure le contrôle de l'évaluation médico-technique des médicaments et octroie les AMM.

Pour tout nouveau médicament, un dossier d'AMM comporte trois parties : pharmaceutique, toxicologique et clinique. Pour un générique dont la spécialité de référence a 20 ans et plus d'existence, les parties toxicologique et clinique

sont parfaitement connues. La commission d'AMM n'exige du laboratoire génériqueur que le dossier pharmaceutique concernant la qualité et l'origine de la matière première ainsi que les procédés de fabrication. Ce dossier est complété par une étude de bioéquivalence en comparaison avec le produit de référence.

b/ La biodisponibilité :

La bioéquivalence est l'égalité des biodisponibilités. On entend par biodisponibilité la quantité de substance active disponible au niveau des sites d'actions. La vitesse et l'intensité d'absorption du principe actif dans l'organisme à partir d'un générique doivent être identiques à celle du médicament de référence. Il est toléré un écart de 20%, c'est-à-dire (- 10% ; + 10%).

c/ Les excipients à effet notoire :

Les excipients sont des substances inertes qui, associées à la substance active, constituent le médicament. Les excipients doivent être d'usage connus et tolérés ou avoir démontré leur innocuité et leur inertie. Les laboratoires de génériques ont la possibilité d'utiliser des excipients nouveaux par rapport à ceux de la spécialité de départ. Un générique d'une spécialité de référence peut présenter un changement de forme, de couleur ou de goût sans modifier l'efficacité attendue et prouvée. La composition en excipients d'un générique est souvent similaire à celle du produit de référence.

On entend par excipients à effet notoire tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients. Les deux exemples les plus connus sont ceux du saccharose et du glucose, qui sont déconseillés chez le diabétique insulino-dépendant, ou le sodium, déconseillé en d'hypertension sévère. Une liste des excipients à effet notoire a été établie par l'AFSSAPS dépendant du ministère de la santé. Elle précise pour chaque excipient à effet notoire la nature des effets pouvant survenir et les conditions de survenue.

On fait, un certains nombre d'excipients, nouveaux ou plus anciens, à effet notoire sont présent dans de nombreux médicaments de référence depuis longtemps déjà.

4/ Présentation du médicament générique :

a/ Les appellations :

Les génériques sont identifiés de deux manières. Ils portent le nom de leur dénomination commune internationale (DCI), c'est-à-dire le nom de la molécule qu'ils contiennent, suivi du nom du fabricant :

Exemple : Allopurinol = générique Zyloric ®

Ils peuvent également être désignés par une dénomination de marque mais suivie de l'abréviation « Gé ». Grâce à la présence de ce terme « Gé », le générique est aisément différencié du médicament de référence : nom de fantaisie suivi de « Gé ».

Dans la plus part des autres pays européens, les prescriptions en DCI commencent à s'imposer, la DCI va devenir la dénomination la plus courante du générique. Les praticiens vont de plus en plus prescrire en utilisant la DCI et ne plus utiliser les noms de marque.

b/ Le prix du générique :

Le générique présente un prix inférieur au médicament de référence puisqu'il n'a pas à y intégrer des coûts de recherche et de développement, les médicaments génériques récemment disponibles affichent des prix de 30% plus faible que ceux du médicament original. Les différences de prix entre génériques déjà présents et spécialités de référence ont subi l'érosion de la concurrence.

En substituant un générique à un médicament de référence, le pharmacien joue un rôle essentiel dans l'économie des dépenses de santé. De même, le médecin qui prescrit des génériques a une responsabilité économique qui lui permet de contribuer à la réduction des dépenses de santé. Les économies réalisées permettent de financer la recherche de nouveaux médicaments, d'améliorer la prise en charge de certaines maladies et d'équiper les hôpitaux en appareils coûteux (scanner etc.).

Si le patient désire prendre le médicament de référence présent sur l'ordonnance, il doit régler la différence de prix.

5/ Le Principe de substitution :

a/ Le répertoire des spécialités génériques :

Une fois approuvé, le médicament est publié au journal officiel et inscrit au répertoire des médicaments génériques. Celui-ci présente les génériques et les spécialités de références. Chaque groupe de générique est identifié par son principe actif, sa voie d'administration, son dosage et sa forme pharmaceutique. Un générique est inscrit au répertoire s'il présente un rapport bénéfice/risque identique à celui de sa spécialité de référence.

b/ Prescription des génériques par les médecins :

Le médecin peut prescrire les médicaments à partir de leur dénomination commune internationale et non plus en se basant sur leur nom de marque donné par le fabricant. Le médecin peut également prescrire des génériques portant un nom de marque suivi du suffixe « Ge ». La prescription des génériques va permettre de clarifier les rapports du patient avec les génériques, en effet, le générique étant déjà présent sur la prescription, il ne donnera pas lieu à substitution. Le médecin informe le patient lorsqu'il prescrit un générique à la place du produit de référence habituel.

Si le médecin s'oppose fortement à la substitution, il doit alors inscrire sur l'ordonnance et en toutes lettres la mention « Non substituable » devant le nom de la spécialité prescrite. En l'absence de cette mention, l'acceptation de substitution est présumée.

c/ Le droit de substitution par le pharmacien :

Depuis 1999, le pharmacien a la possibilité de substituer des médicaments génériques entre eux, ou un médicament générique à un médicament de

référence. La substitution ne peut se faire qu'au sein de groupes de médicaments parfaitement définis. Lors de la substitution, le pharmacien doit tenir compte de la présence ou non d'excipients à effet notoire. En cas d'effet indésirable, sa responsabilité est engagée.

Pour la substitution, le pharmacien se réfère à ce répertoire qui est la seule liste des génériques officiellement reconnue permettant le remboursement par l'assurance maladie.

d/Efficacité et qualité du médicament générique :

Concrètement, pour le patient, rien ne change : le principe actif, la posologie, la voie d'administration, la durée de traitement sont identiques. Les génériques respectent ainsi strictement le but thérapeutique recherché. Seul le nom de marque, l'emballage extérieur, certains excipients et le prix changent. Il existe des laboratoires qui commercialisent des génériques à l'identique du médicament de référence, en terme de forme, goût, couleur ou excipient.

VII/Création d'un médicament : essais précliniques chez l'animal et cliniques chez l'homme :

La création d'un nouveau médicament nécessite 8 à 10 ans de travail dans les laboratoires de recherche pharmaceutiques et concerne des chercheurs de formation très variées. Son coût se chiffre en dizaines de millions d'Euro, et sur 1000 molécules créées, seule une molécule est retenue après avoir satisfait à tous les essais. Tout nouveau médicament va donc suivre un long chemin depuis sa conception jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dont les principales étapes sont décrites ci-dessous.

1-Préparation d'une nouvelle molécule :

Elle se fait par synthèse organique, par héli synthèse, par extraction à partir de produits végétaux ou d'animaux ou encore par biotechnologie. Cette molécule est alors soumise à différentes analyses pour contrôler son identité, sa pureté, sa stabilité... on étudie sur l'animal son activité pharmacologique : c'est le test de triage (ou Screening) sur l'animal.

2-Essais précliniques sur l'animal :

La recherche préclinique dure 5 à 7 ans et absorbe environ 1/3 des dépenses consacrées à la mise sur pied d'un nouveau médicament.

3-Essais de toxicité :

- L'étude de la toxicité aiguë fait appel à la notion de la dose létale 50 (ou DL 50) qui sert à déterminer la dose qui tue, en administration unique, 50% des animaux. Son intérêt paraît limité actuellement.
- L'étude de la toxicité chronique est la recherche des effets nocifs observés chez l'animal après administration répétées du médicament, à différentes doses, pendant 3 mois minimum jusqu'à plusieurs années. Cette étude doit se faire au moins sur deux espèces animales (rongeuses et non rongeuses). La surveillance est clinique, biologique et, à terme, anatomique (étude systématique de tous les organes après sacrifice des animaux). On recherche

aussi les effets tératogènes, c'est-à-dire les anomalies du fœtus dues au médicament, les effets mutagènes, les effets cancérogènes.

4-Étude du métabolisme et de la pharmacocinétique :

L'étude pharmacologique est réalisée d'abord sur l'animal sain ou sur des souches d'animaux spontanément atteints de certaines maladies (diabète, hypertension artérielle) ou d'animaux chez lesquels a été créé un état pathologique le plus proche possible de la maladie humaine (infarctus du myocarde, infections bactériennes ou parasitaires...) on étudiera ainsi la pharmacocinétique du médicament (concentration sanguine, voies d'élimination, métabolites...). Des essais in vitro sont également possibles, par exemple cœur isolé, foie isolé, etc. ou encore cultures cellulaires des organes correspondants, mais ces études ne peuvent remplacer les études faites sur l'animal entier qui rendent mieux compte des effets d'un médicament sur l'organisme.

5-Choix de la forme pharmaceutique :

La décision doit être prise de savoir si le nouveau médicament sera proposé sous forme injectable, orale ou rectale par exemple. Dans chaque cas, on devra choisir l'excipient qui entre dans la composition de la spécialité. L'excipient est une substance inactive par elle-même qui a pour but de faciliter l'administration et la conservation du principe actif du médicament. Tous ces choix seront déterminés, entre autres, en fonction des caractéristiques physico-chimiques du médicament et de ses indications thérapeutiques. La stabilité du principe actif est à nouveau contrôlée à ce stade.

6-Essais cliniques chez l'homme :

Le passage à l'homme est décidé si le développement du médicament paraît intéresser au terme des études précédentes toxicologiques et pharmacologiques sur l'animal. Les conditions d'études des médicaments chez l'homme sont précisées par la loi du 20 décembre 1988, dite loi Huriet du nom de son rapporteur à l'assemblée nationale. Cette loi définit les modalités d'information, de recueil du consentement des sujets et l'obligation de soumission des protocoles d'essai à un comité consultatif de protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale.

7-Les quatre phases des essais cliniques et thérapeutiques :

Ces essais se déroulent, selon un protocole extrêmement rigoureux, et vont permettre de juger de l'efficacité et la tolérance du nouveau médicament (posologie, indications, contre-indications et effets secondaires). Cette évaluation se fait en quatre phases successives dont trois sont nécessaires à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché ou AMM.

-Les essais de phase I ou étude de la tolérance et de l'innocuité : apprécient sur l'homme sain la tolérance du médicament en fonction de la dose. Ces essais portent un très petit nombre de volontaires sains hospitalisés.

-Les essais de la phase II ou étude de l'efficacité pharmacologique : apprécient, chez le volontaire sain et le malade, les caractéristiques

pharmacocinétiques (concentration sanguine, voies d'éliminations, etc.) du médicament, de préciser les posologies et les indications thérapeutiques.

-Les essais de la phase III ou essai comparatif : ont pour but de démontrer l'efficacité thérapeutique du médicament sur les maladies dans un essai contrôlé comparant les effets du nouveau médicament à ceux d'un placebo ou d'un médicament de référence déjà connu de la maladie. Le but de l'étude est la recherche d'une étude statistiquement significative entre l'évolution des deux groupes traités. Les études portent souvent sur plusieurs centaines ou milliers de patients.

Le nombre de patient inclus dans l'étude est établi par le statisticien qui prend en compte un très grand nombre de paramètres. Cette phase III peut durer 5 à 10 ans. Les résultats obtenus au cours de ces trois premières phases chez l'homme ainsi que ceux obtenus précédemment chez l'animal font l'objet d'un dossier (qui peut dépasser plusieurs dizaines de kilos et plusieurs mètres de hauteur !) présenté par l'industrie pharmaceutique au ministère des affaires sociales et de la santé pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché (ou AMM) du nouveau médicament. Si le rapport est favorable, la mise sur le marché est accordée pour une période de trois ans ou bout de laquelle elle est confirmée ou retirée. Le taux de remboursement par la sécurité sociale est fixé par une commission dite de transparence qui apprécie les qualités du nouveau médicament par rapport à ceux existants déjà.

- Les essais de la phase IV ou surveillance par mise sur le marché : sont réalisés après la commercialisation du nouveau médicament et correspondent à toutes les observations nouvelles sur le médicament : indications nouvelles, effets sur l'enfant, sur le vieillard, interactions, effets indésirables. C'est la définition même de la pharmacovigilance. Si, après ces différents, essais, l'AMM est confirmée, le médicament est soumis à réexamen tout les cinq ans.

8-Les principes fondamentaux des essais cliniques :

Les essais cliniques (phase III et phase IV) ont donc pour but d'établir la valeur thérapeutique d'un nouveau médicament, ceux qui nécessitent une méthodologie parfaite. L'essai thérapeutique se présente, sous forme d'un protocole très détaillé comprenant en particulier le but de l'essai, les critères permettant de sélectionner les participants à l'essai (critères d'inclusion et d'exclusion), les méthodes statistiques utilisées pour valider les résultats obtenus.

Les dispositions légales réglementaires imposent un essai contrôlé ou essai comparatif qui a pour but de comparer les effets du nouveau médicament à ceux d'un placebo ou d'un traitement de référence de la maladie.

Cette comparaison de deux thérapeutiques n'est valable que sous certaines conditions (régie par la loi) qui doivent être respectées lors de l'essai contrôlé :

-Deux groupes de malades sont constitués qui doivent avoir rigoureusement les mêmes caractéristiques et dont la seule différence ne doit être que le traitement qu'ils reçoivent : un groupe reçoit le nouveau médicament, l'autre groupe reçoit

un placebo, soit le médicament de référence de la maladie étudiée. Le placebo est une substance inactive qui sera présente dans le but de faire croire au malade qu'il prend un médicament. Si l'emploi d'un placebo, fait courir le moindre risque au malade en le privant d'une thérapeutique nécessaire, cette méthode ne doit pas être utilisée. On recherche alors un traitement déjà connu, dit de référence.

-Chaque malade entrant dans l'essai contrôlé est affecté à un groupe ou à l'autre par tirage au sort (randomisation, ce qui signifie que c'est le hasard qui l'affecte à un groupe ou à l'autre).

-Le médicament nouveau et le médicament de référence doivent avoir une présentation rigoureusement identique pour éviter toute influence psychologique vis-à-vis du patient.

-L'essai est toujours fait en aveugle.

On dit qu'il est en simple aveugle (ou simple insu) lorsque le malade ne sait pas qu'il reçoit le médicament nouveau ou son élément de comparaison alors que le médecin, lui, le sait.

On dit qu'il est en double aveugle (ou double insu) lorsque ni le médecin ni le malade ne connaissent l'alternative choisie.

-Si l'essai en aveugle comporte un risque pour le malade, l'anonymat sur le traitement suivi est levé : l'essai est alors appelé essai ouvert.

-L'essai en cross-over (ou chassé croisé) : chaque malade reçoit tour à tour chacun des deux traitements avec une période sans traitement (encore appelée Wash-out).

9-La protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales : la loi Huriet :

Les essais ou expérimentations pratiqués sur l'être humain, appelés « recherche biomédicale », sont autorisés dans les conditions prévues par la loi du 20 décembre 1988 ou loi Huriet qui a pour but la protection des personnes se prêtant aux recherches biomédicales. Les comités consultatifs de protection des personnes se prêtant aux recherches biomédicales donnent leur avis sur les protocoles de recherches qui leur sont soumis.

-Le promoteur est la personne physique ou morale qui prend à l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain. Le promoteur assume l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables de la recherche de la personne qui s'y prête. Il doit souscrire une assurance garantissant sa responsabilité civile.

-L'investigateur est un ou des médecins qui dirigent ou surveillent la réalisation de la recherche.

Si la recherche biomédicale présente un bénéfice thérapeutique direct pour la personne qui s'y prête, elle est dite à finalité thérapeutique directe. Toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des personnes malades ou non, sont sans finalité thérapeutique directe.

Origines des médicaments

Les trois règnes de la nature (végétal, animal, minéral) fournissent des principes actifs susceptibles d'être transformés en médicaments.

I/ Origines naturelles : elle comprend l'origine végétale, animale et minérale.

1/ Médicaments d'origine végétale :

Sur environ 800000 espèces végétales, 250000 seulement sont répertoriées et environ 2500 ont fait l'objet d'études sérieuses. Les médicaments d'origine végétale comprennent la plante entière ou certaine de ses parties ainsi les principes actifs extraits de plantes comme les essences, les résines etc.

La thérapeutique par les plantes ou phytothérapie est à l'heure actuelle appréciée d'un nombreux public qui y voit une manière naturelle et écologique de se traiter.

Un grand nombre de principes actifs peuvent être retirés des végétaux. Ils ont un intérêt primordial en thérapeutique et peuvent être synthétisés. On distingue ainsi les alcaloïdes : substances végétales ou reproduites par synthèse, ont une activité pharmacologique remarquable à faible dose. La cocaïne, morphine, quinine sont des exemples d'alcaloïdes.

Les hétérosides ou glucosides sont des molécules complexes contenant des glucides dans leur structure chimique d'où leur nom, et qui possèdent une action pharmacologique remarquable à faible dose. La digitaline, ouabaïne sont des exemples d'hétérosides. D'autres substances se retrouvent dans les végétaux : l'amidon, gommés, résines, latex (le caoutchouc est un latex), les essences.

2/ Médicaments d'origine animale : le règne animal fournit aussi de nombreux médicaments.

Organes d'animaux :

La thérapeutique par des organes d'animaux s'appelle opothérapie. Les médicaments à base de produit d'origine bovine sont désormais interdits pour éviter le risque de transmission de l'encéphalopathie spongiforme bovine, communément appelée maladie de la « vache folle ».

- ✓ des produits obtenus par expression de certains tissus animaux (huile de foie de morue, lanoline extraite de la graisse de la laine de mouton).
- ✓ Des préparations dérivées du sang d'animaux immunisés contre certaines maladies infectieuses ce sont les sérums thérapeutiques.

3/Médicaments d'origine minérale :

Comme les sels de fer et de calcium, de chlorure de sodium (Na cl) ou de permanganate de potassium (KMNO₄), l'iode sont des médicaments importants.

II/ Origine chimique :

1/ Médicaments d'origine synthétique :

La plupart des médicaments, actuellement commercialisés sont obtenus par synthèse organique, réalisée par l'industrie pharmaceutique.

Les progrès de la chimie moderne ont permis la synthèse de molécules complexes à moindre coût et surtout de nouveaux produits dans la plupart des grandes classes de médicaments. Exemple Aspirine, paracétamol.

Ces produits de synthèse ont fortement contribué à mettre sur le marché des médicaments de plus en plus efficaces, actifs, mais de plus en plus dangereux.

III/ Les nouvelles origines :

1/Origine biotechnologique ou biogénétique:

Grâce à un ensemble de nouvelles techniques appelées « génie génétique » il a été possible d'isoler, de modifier ou de recombiner des gènes pour former des chromosomes hybrides qui vont conférer aux cellules qui les contiennent des propriétés nouvelles.

Appliqués à des bactéries ces « manipulations génétiques » permettent d'obtenir la fabrication par ces micro-organismes des substances complexes telles que :

- ✓ Hormones : entrent dans la circulation générale et vont, par l'intermédiaire du sang, exciter le fonctionnement d'un organe. Exemples : insuline de séquence humaine, hormone de croissance etc.
- ✓ Enzymes : sont des composés biologiques de nature protéique, solubles dans l'eau et qui catalysent les réactions biochimiques. De nombreuses enzymes sont utilisées en pharmacie, mais grâce à la biotechnologie ces enzymes sont fabriquées pour le traitement, entre autres, de maladies héréditaires.
 - Streptokinase (traitement des thromboses en urgences).
 - Streptodornase (traitement de formations purulentes).
 - Urokinase (traitement des thromboses en urgence).
- ✓ Cytokines : sont des molécules naturelles de nature protéique ou glycoprotéique produites en quantité infinitésimale par certaines cellules de l'organisme et qui transmettent des informations à d'autres cellules. Elles ont un double rôle : régulateur physiologique du système immunitaire et activité sur les cellules variées non impliquées dans la réponse immune. Exemples : interféron humain (médicament utilisé dans le traitement des infections virales) ; interleukine qui est un facteur de croissance des granulocytes (globules blancs).

2/ Origine humaine : l'insuline humaine est fabriquée en laboratoire à partir de micro-organismes (bactérie ou levure). La fabrication de l'insuline humaine est d'ailleurs la première grande application des biotechnologies médicales.

Mais comment fabriquent-ils l'insuline ?

Le procédé de fabrication de l'insuline est le même chez la levure et chez la bactérie. Le gène (brin d'ADN) qui donne les instructions pour fabriquer l'insuline humaine est d'abord inséré dans le micro-organisme. Croyant que cette hormone est nécessaire à sa survie, la levure ou la bactérie produit alors l'insuline qui par la suite sera récoltée puis purifiée pour sa mise en marché.

Une première ! Il est intéressant de noter que la production d'insuline fut la première application industrielle de ce genre. Ce fut effectivement la première fois qu'une bactérie possédant un gène humain allait être utilisée comme moyen de production d'une molécule dont l'usage serait accepté chez les humains.

Un vaccin par génie génétique

L'hépatite B est une maladie du foie causée par le virus HBV. Afin de prévenir l'infection causée par ce virus, on a mis au point un vaccin qui, en administrant au corps de petits fragments du HBV, lui permet de beaucoup mieux se défendre lorsque le virus complet se présente. Fabriquer ce vaccin consiste à produire des fragments de HBV... Quoi de mieux alors que de faire appel aux micro-organismes !

Le premier vaccin contre l'hépatite B provenait du sang de personnes infectées par le virus HBV. On isolait, dans le sang de personnes malades, un fragment de virus susceptible d'être reconnu par notre système de défense. Administré à des personnes en santé, ce fragment donnait alors l'occasion au corps d'identifier le virus pour ensuite l'éliminer sans en être infecté. Lorsque le virus complet se présentait, le corps pouvait ainsi le reconnaître très rapidement et l'éliminer avant même qu'il ne cause l'infection. Cette méthode de vaccination comportait des risques. Malgré les étapes de purification, il pouvait parfois arriver qu'un virus complet se retrouve dans le vaccin. Sans le vouloir, c'est alors la maladie elle-même qu'on donnait à une personne en santé ! Par ailleurs, le recours à des personnes malades pour fabriquer un vaccin n'était guère pratique. On s'est donc tourné vers les micro-organismes afin de produire des fragments du virus.

Comment fabrique-t-on le vaccin de l'hépatite B ?

On fabrique aujourd'hui le vaccin de l'hépatite B avec la levure *Saccharomyces cerevisiae*. Le gène (brin d'ADN) donnant les instructions pour la production d'un petit fragment du HBV est d'abord inséré dans le micro-organisme. La levure produit donc les fragments de virus qui seront par la suite récoltés, purifiés puis utilisés comme vaccin. En travaillant avec des segments d'ADN provenant du HBV, on a ainsi éliminé le virus complet du processus de fabrication du vaccin.

Enfin la thérapie génétique ou transfert de gène est le traitement d'une maladie génétique par l'introduction dans l'organisme de la version normale d'un gène défectueux responsable de la maladie. Elle fait partie exclusivement du domaine de la recherche dans le traitement des maladies génétiques mais aussi de maladies acquises comme certains cancers.

Pharmacie galénique
Formes pharmaceutiques

Introduction

Les médicaments sont préparés par l'industrie pharmaceutique à partir de matières premières d'origines végétales, animales ou de produits réalisés par synthèse chimique : tous ces médicaments prennent alors le nom de spécialités pharmaceutiques.

La mise au point d'un médicament nouveau pose une quantité de problèmes dont la solution dépend à la fois du type de médicament et de la maladie à soigner.

L'objectif est de trouver pour chaque principe actif la présentation médicamenteuse la mieux **adaptée** au traitement d'une maladie déterminée. Le choix de la forme pharmaceutique (on dit encore forme galénique) c'est-à-dire la manière dont sera présenté le médicament.

I/ Définition :

La forme pharmaceutique signifie toute forme médicamenteuse sous laquelle sera présenté le médicament. Elle tient compte à la fois du malade et de la nature du principe actif employé.

II/ les Médicaments solides :

1/voie orale :

a/ Les comprimés : ce sont des médicaments de consistance solide obtenus par compression et agglomération d'une ou de plusieurs substances médicamenteuses. Dans la plupart des cas, les comprimés sont destinés à être pris par voie orale. Ils présentent de nombreux avantages : emploi facile, conservation meilleures, dosage précis par unité, grande quantité de principes actifs sous un faible volume.

Il existe plusieurs types de comprimés :

- **Les comprimés à libération accélérée** : ont un principe actif qui se libère plus vite. Ce sont des comprimés effervescents.
- **Les comprimés à libération ralentie** : comprimés à doubles noyaux ont ainsi une action prolongée.
- **Comprimés sublinguaux** : mis sous la langue, permettent une absorption perlinguale du médicament et évitant l'action des sucs digestifs.
- **Les comprimés enrobés** : sont recouvert de couches protectrices qui permettent l'action du médicament à un niveau bien déterminé du tube digestif. Les dragées sont des comprimés enrobés de sucre.

b/ Capsules et les gelules : ce sont des enveloppes sphériques ou ovales, en gélatine ou en gluten destinées à la voie orale et contiennent des substances à odeurs et saveur désagréables. Il existe aussi des capsules vaginales et rectales.

c/ Les Pilules : ce sont des médicaments de forme sphérique et de consistance ferme destinées à être avalées sans séjourner dans la bouche. Leur poids varie entre 0.10 et 0.50 gramme.

d/ Les Granulés : ce sont de petites pilules pesant 5 à 6 centigrammes et qui renferment des substances très actives (granulés de digitaline). Ils renferment chacun 0.1 mg ou 1 mg de substance active. On les utilise surtout en homéopathie.

e/ Les Cachets : utilisation rare, ils sont constitués par deux cupules de pain azyme qui s'emboîtent et à l'intérieur desquels se trouve le médicament.

Rappelons que l'on appelle souvent cachet ce qui est comprimé. Le cachet d'aspirine n'existe pas ! Il s'agit d'un comprimé.

f/ Les Tablettes et pastilles : ce sont des saccharures de consistances solide destinées à être sucées, elles ne contiennent que des substances d'odeurs et saveurs agréables.

III/ Médicaments sous forme liquide:

1/ Eaux distillées : la distillation consiste à chauffer un liquide pour le transformer en vapeurs, puis à ramener ces vapeurs à l'état liquide par refroidissement.

Les médicaments obtenus par distillation sont les eaux distillées et les essences. Les eaux distillées sont préparées à partir de l'eau potable (ni parasite ni toxique). On distingue l'eau distillée simple et l'eau bi distillée ; distillée deux fois pour être mise en solution.

2/ Les Alcoolats : sont des médicaments obtenus par macération puis distillation de l'alcool sur une ou plusieurs substances médicamenteuses fraîches ou sèches préalablement divisées.

3/ Les Essences ou huiles volatiles : ce sont des liquides renfermant les principes volatils contenus dans les fleurs, les sommités fleuries et les fruits. La plupart des essences sont extraites par distillation (essence d'anis, cannelle, citron, lavande etc.)

4/ Les Huiles médicinales : on utilise l'huile d'olive neutralisée, de ricin, ou de foie de morue auxquelles on leur ajoute un principe actif. Exemple huile camphrée utilisée en friction sur la peau pour les douleurs rhumatismales.

5/ Les Sirops : ce sont des préparations aqueuses de saveur sucrée et de consistance visqueuse doivent être conservés dans un endroit frais dans des bouteilles bien bouchées. Les sirops sont administrés par voie orale tels quels ;

1 cuillère à soupe contient 20 grammes de sirop ;

1 cuillère à dessert contient 12 grammes de sirop ;

1 cuillère à café contient 6 grammes de sirop.

6/ Les Potions : ce sont des préparations liquides magistrales aqueuses et sucrées contenant une ou plusieurs substances médicamenteuses, que l'on administre par cuillerées.

7/ Teinture d'opium : est un stupéfiant préparé par dissolution de l'extrait d'opium dans l'alcool à 70°. On l'utilise comme sédatif dans les affections douloureuses.

8/ Les Tisanes : ce sont des médicaments magistraux peu chargés en principes actifs et préparés avec de l'eau sucrée ou non destinés à servir de boisson habituelle aux malades ou de véhicule pour diverses substances médicamenteuses. On les prépare soit par (infusion, digestion, décoction) au moment du besoin à cause de leur altération rapide.

9/ Les Solutés injectables : ce sont des solutions, suspensions ou émulsions stériles destinées à être introduites dans l'organisme par voie parentérale. On utilise pour les préparer l'eau fraîchement distillée ou l'huile d'olive, raffinée pour préparation injectables. Selon la substance médicamenteuse est hydrosoluble ou liposoluble.

Les solutions injectables se présentent sous forme d'ampoules, flacons, de seringues auto injectables ou de carpules (tube de verre obturés à leurs deux extrémités par un bouchon en caoutchouc). La carpule est introduite comme une seringue spéciale. Elles doivent être :

a/ **Neutres** : le PH doit être égal à 7 ou se rapprocher le plus possible car les solutions à réaction acide ou alcaline sont douloureuses à l'injection.

b/ **Limpide** : c'est-à-dire ne présentent pas d'impuretés.

c/ **Stériles** : sans germe. Le procédé le plus courant est la stérilisation par la chaleur humide à l'autoclave.

d/ **Apyrogène** : sans substances pyrogène qui provoquent lors de l'injection réactions fébriles.

IV/ Médicaments destinés à être appliqués sur les muqueuses :

1/ Les Collyres : médicaments généralement liquides (ou parfois sous forme de pommade ou de gel liquide). Ils sont destinés aux traitements des affections des yeux. Ils sont rapidement éliminés avec les larmes et leur application doit être répétée. On distingue les collyres aqueux et huileux.

2/ Gouttes Nasales : destinées à être pulvérisée au moyen d'un flacon pulvérisateur ou suspension directement dans le nez pour le traitement des affections nasales.

3/ Gouttes Auriculaires : médicaments destinés à être administrés goutte à goutte dans les oreilles.

4/ Collutoires : ce sont des médicaments liquides destinés à être appliqués sur les muqueuses de la cavité buccale et de l'arrière-gorge.

5/ Les Gargarismes : préparations aqueuses destinées au lavage de la bouche et de la gorge, ils ne doivent pas être avalées.

6/ Bain de Bouche : préparations aqueuses destinées pour le lavage de la bouche ou pour le traitement des affections buccales.

7/ Les Aérosols : ce sont des suspensions dans l'air de très fines gouttelettes liquides utilisées à l'aide d'appareils « générateur d'aérosol » médicamenteux.

8/ Fumigations : sont constitués par des gaz (ou des vapeurs) répandus dans l'atmosphère ou dirigés sur une partie malade. Elles sont de plusieurs sortes :

- Celles qui ont pour but de saturer l'atmosphère de vapeurs ;
- Celles qui ont pour but de masquer une odeur désagréable ;
- Celles qui ont une action médicamenteuse (antiseptique des voies respiratoires) ;
- Celles qui ont pour but la désinfection des locaux ou la destruction d'animaux nuisibles.

V/ Médicaments réservés à l'usage interne :

1/ Forme solide pour l'usage interne :

a : Les comprimés vaginaux : peuvent atteindre 3 grammes destinés au traitement des affections vaginales et administrés par voie vaginale exclusive.

b : Les implants ou pellets : sont des comprimés stériles que l'on place sous la peau, ou des marqueurs radio-opaques pour l'exploration du tube digestif.

2/Forme molle :

a:/ Les Suppositoires : médicaments de consistance solide ou molle, de forme conique ou ovoïde destinés à être introduits dans le rectum. Ils pèsent 3 grammes pour l'adulte, 2 grammes pour l'enfant et 1 gramme pour le nourrisson.

b/ Les Ovules : médicaments de consistance molle possèdent une forme facilitant leur introduction dans le vagin. On les prépare le plus souvent avec un mélange de glycérine, de gélatine et d'eau. Un ovule pèse 15 grammes.

VI/ Médicaments destinés à l'usage externe :

1 Les Pommades : médicaments de consistance molle destinés à être appliqués sur la peau pour une action locale, ou si le médicament traverse la barrière cutanée, pour une action générale.

2/Les Liniments : médicaments de consistance molle ou liquide, contenant un lubrifiant (huile ou savon) destinés à être appliqués sur la peau.

3/Les Lotions : médicaments aqueux destinés à être appliqués sur la peau ou les muqueuses.

4/Crèmes : médicaments de consistance molle un peu plus que les pommades destinés à être appliqués sur la peau (crème de beauté).

5/Cérats : pommade à base de cire pour les soins du visage.

Pharmacodynamie générale
Les voies d'administrations

On distingue les voies d'administrations directes et indirectes

A/ Voies d'administrations directes :

Elles concernent tous les médicaments destinés à être administrés directement à l'organisme par voies injectables.

I/ Définition : il existe plusieurs voies d'administrations qui ont toutes des avantages et des inconvénients.

L'absorption est le processus par lequel toute substance amenée de l'extérieur pénètre dans le sang ou la lymphe.

Elle est directe quand le médicament pénètre directement dans l'organisme c'est le cas des voies intraveineuses, intramusculaires, sous cutané etc. elle est indirecte quand le médicament doit traverser une barrière avant de passer dans la circulation générale (administration par voie orale, application sur la peau).

II/ La Voie Parentérale ou voie IV / IM : c'est la voie la plus directe car elle met directement en contact le médicament avec le sang et éviter le tractus digestif. Les médicaments administrés par voie parentérale sont les préparations injectables liquides (solutions, émulsion, suspension) ou solides (les implants).

➤ **Avantages** : - effet rapide, surtout après administration intraveineuse ;
- passage immédiat dans l'organisme ;
- pas de destruction par les enzymes digestives.

➤ **Inconvénients** : - l'injection est parfois douloureuse et peut entraîner un risque d'infection.
- il y a des difficultés en cas d'injections répétées, car le Nombre de points d'injection sont limités;
- la durée d'action médicamenteuse est généralement courte par voie parentérale, surtout après Administration intraveineuse.

En thérapeutique, on utilise la voie parentérale pour apporter le médicament en différents lieux de l'organisme.

1/ Voie Intraveineuse :

L'injection se fait à la seringue ou par perfusion, lorsque les volumes sont importants. C'est la voie d'urgence (aiguille à biseau court) ce qui permet l'obtention d'effets presque immédiats (environ 15 secondes). La posologie est précise et contrôlable car l'injection peut être arrêtée à tout instant si le malade réagit mal. On peut administrer par cette voie que des solutions aqueuses ou d'émulsions jamais de solutions huileuses ou à effet retard comme la Bipenicilline, Extencilline, Biclinicilline etc.

La voie IV est indiquée lorsque le médicament n'est pas absorbé par voie digestive et enfin dans les traitements d'urgences. Le lieu d'injection habituel est la veine du pli du coude, du dos de la main ou du poignet.

Chez le nourrisson on peut utiliser la veine jugulaire externe ou la veine sous-clavière.

L'injection IV doit toujours être faite longuement (jamais en moins d'une minute). Temps nécessaire pour un cycle complet de circulation sanguine pour éviter les risques de chocs dus à la nature du médicament.

Le choc se traduit ½ heures après l'injection par des frissons, un malaise général, une fièvre à 40°, cyanose, tachycardie. La toxicité des médicaments injectés par voie IV est d'autant plus grande que la vitesse d'injection est plus rapide.

On n'injecte jamais par voie IV les substances dont le mélange conduit à un précipité dans la seringue.

2/ Voie Intramusculaire : l'injection IM se fait dans le quart supéro-externe de la fesse pour éviter de toucher le nerf sciatique ; permet d'injecter des préparations douloureuses en particulier les solutions et suspensions huileuses. On utilise une aiguille à biseau long. Cette voie présente parfois quelques inconvénients : risque infectieux (abcès) ; risque de piqûre vasculaire (il faut toujours aspirer avant d'injecter pour vérifier que l'on n'est pas dans un vaisseau). La voie IM est contre-indiquée si le patient est sous traitements anticoagulants.

3/ Voie sous-cutanée : par cette voie, on administre surtout des médicaments en solution aqueuse isotonique en administration sous la peau, dans le tissu conjonctif (ventre, épaule, cuisse), avec une aiguille à biseau court.

L'injection SC est assez douloureuse en raison de l'innervation sensible abondante de la peau.

On peut également introduire par voie SC des comprimés d'implantation encore appelés implants ou pellets ; et qui sont insérés sous la peau après petite incision. Les médicaments administrés par cette voie sont surtout des hormones, l'implant se résorbe en plusieurs semaines.

4/ Voie Intracardiaque : l'injection se fait directement dans le muscle cardiaque. Seul le médecin est habilité à la pratiquée en cas d'arrêt cardiaque.

5/ Voie Intrarachidienne : est utilisée chaque fois qu'il est nécessaire d'obtenir une action locale (méningite). Cette voie est utilisée lors d'anesthésie rachidienne.

6/ Voie Epidurale : administration dans la dure-mère permet de réaliser l'anesthésie de la région du petit bassin et des membres inférieurs.

7/ Voie Intra Artérielle : injection dans les artères : exemple l'artère fémorale. (Exceptionnelle).

8/ Voie Intra Pleurale : pour le traitement d'infection locale (pulmonaire), entre les deux feuillets des poumons.

9/ Voie Intradermique : elle est employée pour la réalisation de tests comme l'intradermo-réaction à la tuberculine qui permet de déceler un contact avec le bacille tuberculeux.

10/ Voie Intra Articulaire : pour l'infiltration locale de médicaments dans certaines maladies rhumatismales.

Exemple : administration de corticoïdes par voie intra articulaire.

B/ Les voies indirectes ou transmuqueuses :

1/ La Voie Perlinguale : elle correspond à la muqueuse linguale et aux muqueuses du plancher de la bouche, et de la face interne des joues. On administre par cette voie des petits comprimés que l'on place sous la langue (glossettes), des solutions aqueuses ou alcooliques, des granulés (homéopathie).

C'est une voie d'administration rapide permettant une pénétration directe du médicament dans la circulation générale sans passer par le foie. Ainsi certains médicaments inactifs par voie digestive, car détruit par le foie, agissant par voie perlinguale. Seuls les médicaments ayant des effets pharmacologiques puissants peuvent être utilisés par cette voie (adrénaline, oestrogènes, trinitrine).

2/ Voie Rectale : les médicaments administrés par cette voie sont des suppositoires, les lavements et les pommades rectales. Les suppositoires sont utilisés pour obtenir un effet local (hémorroïdes, rectites, constipation) ou une action générale. Les lavements sont maintenant relativement peu utilisés.

Avantages : le médicament ne subit ni l'action des enzymes digestives ni celle de l'acide chlorhydrique gastrique. Ce pendant les bactéries du colon peuvent détruire certains produits comme la pénicilline par exemple. Cette voie est commode chez l'enfant et le nourrisson.

Inconvénients : on ne peut pas administrer par cette voie des produits irritants pouvant ulcérer la muqueuse rectale. Elle ne permet pas d'éviter la barrière hépatique car la résorption s'effectue par les veines hémorroïdales supérieures qui aboutissent à la veine porte.

3/ Voie Vaginale : on utilise par cette voie les ovules, et les comprimés vaginaux ou ovules secs, les mousses et les capsules vaginales. Ces médicaments sont destinés à une action locale car la muqueuse vaginale présente une faible perméabilité.

4/ Voie Nasale : on l'utilise pour traiter localement les affections de la sphère nasale (pommades, solutions, poudres).

5/ Voie Oculaire : la fragilité et la sensibilité de la muqueuse oculaire exigent l'utilisation de médicaments parfaitement contrôlés et stériles (collyres, pommades ophtalmiques).

6/ Voie Pulmonaire : l'arbre pulmonaire qui a une surface importante chez l'homme adulte et une grande vascularisation, permet une absorption rapide des médicaments. Cette voie est utilisée pour faire absorber les gaz (oxygène,

chloroforme éther etc.), certaines huiles sont données par voie intra trachéale (lipiodol).

On peut administrer un grand nombre de médicaments (sulfamides, antibiotiques etc.) grâce aux aérosols, brouillard de fines particules médicamenteuses. Pour être efficace une séance d'aérosol doit durer au moins 15 minutes.

7/Voie Cutanée : l'action sera locale si les composants ne peuvent pas pénétrer à travers la peau. Elle sera générale si les composants traversent la barrière cutanée. Dans le cas contraire (lésion, brûlures, eczéma), tout médicament appliqué sur la peau sera résorbé de façon importante.

Les formes d'administration par voie percutanée sont les pommades, les lotions, les patchs ; permettant une durée d'action régulière et prolongée.

Destinée du médicament dans l'organisme (Détailée)

A/Distribution des médicaments dans l'organisme :

Une fois absorbés, les médicaments sont distribués dans tout l'organisme par le sang selon un mécanisme très complexe, réglé par de nombreux facteurs tels que les propriétés physico-chimiques du médicament (médicaments hydrosolubles ou liposolubles), la fixation du médicament sur les tissus et la perméabilité des membranes cellulaires.

1/Distribution dans la phase aqueuse :

L'eau représente environ 60% du poids du corps chez un adulte normal, et 77% chez le nourrisson. On distingue l'eau des cellules (41%), l'eau des liquides interstitiels (13%) et l'eau du plasma (4%). Tous les médicaments capables de traverser les membranes vont donc se répartir de manière homogène dans cette phase aqueuse.

2/Distribution dans la phase lipidique :

Les médicaments liposolubles se distribuent préférentiellement dans les lipides de l'organisme (graisse de réserve, lipoprotéines des cellules cérébrales), qui constituent en moyenne 20% du poids du corps avec des variations interindividuelles importantes.

3/Compartiments :

Lorsqu'un médicament pénètre dans la circulation sanguine, il est dilué dans le volume total du sang. Sa vitesse de pénétration dans différents organes et tissus dépend de l'importance relative de la circulation sanguine à travers les capillaires respectifs.

Il existe dans l'organisme un système de distribution à trois compartiments :

- ✓ Un premier compartiment représenté par le plasma ;
- ✓ Un deuxième compartiment comprenant les organes richement vascularisés comme le cœur, le foie, les reins, le cerveau, etc. l'équilibre de concentration de ce compartiment avec le plasma se fait rapidement ;
- ✓ Un troisième compartiment qui comprend tous les organes peu vascularisés (cellules adipeuses, cartilages, tendons etc.). l'équilibre entre plasma et ce compartiment s'effectue très lentement.

4/Passage des capillaires vers le liquide interstitiel :

Ce passage dépend de la perméabilité de la paroi des capillaires pour le médicament. Les médicaments liposolubles quittent le sang très rapidement, ce qui montre que la totalité de la surface des capillaires est utilisable pour leur diffusion. Les médicaments hydrosolubles sortent d'autant plus vite des capillaires qu'ils sont plus petits. Les grosses molécules pénètrent très lentement dans la lymphe.

5/Volume apparent de distribution :

C'est le volume dans le quel se distribue le médicament. Il s'exprime en litres.

6/Liaison des médicaments aux protéines plasmatiques :

Les protéines plasmatiques ont un rôle très important dans la distribution des médicaments car ceux-ci se fixent sur les protéines plasmatiques (par des liaisons réversibles) et sont transportés par celle-ci.

Parmi les nombreuses protéines du plasma, l'albumine est la plus importante sur le plan quantitatif car elle fixe un très grand nombre de médicament : le fer est transporté par la transferrine, le cuivre par la céruléoplasmine, l'hydrocortisone et la cortisone par la transcortine. Le tableau suivant donne quelques exemples de liaison de médicaments aux protéines plasmatiques.

<u>Médicaments acides</u>		<u>Médicaments basiques</u>	
Phénylbutazone	98-100%	Valium	98-100%
Phénytoïne	95-98%	Digitoxine	95%
Aspirine	70-85%	Chlorpromazine	85-95%
Benzylpénicilline	50-70%	Morphine	30-50%
Méthotrexate	25%	Théophylline	15%
Ethosiximide	0%	Isoniazide	0%

La fixation des médicaments aux protéines plasmatiques a de nombreuses conséquences :

- ✓ Elle augmente la solubilité du médicament, donc son transport dans le sang.
- ✓ La partie liée aux protéines n'a pas d'action pharmacologique et sert de réserve car le médicament se défixe des protéines en fonction des besoins.

La fraction non liée aux protéines (ou fraction libre) est responsable de l'activité thérapeutique.

- ✓ Ceci explique la nécessité d'administrer des doses de charges lorsqu'on débute certains traitements pour saturer les protéines en médicaments et permettre donc l'apparition de la fraction libre seule active.
- ✓ Lors de l'administration de deux ou plusieurs médicaments, il peut y avoir saturation des protéines et donc augmentation des fractions libres actives de chaque médicament entraînant des effets indésirables.

7/Fixation des médicaments dans les tissus :

Le médicament est distribué par le sang dans différents tissus au niveau desquels son effet se fera sentir : les iodures se fixent sur la thyroïde (d'où le traitement des hyperthyroïdies), la phénylbutazone et l'indométacine se fixent préférentiellement dans les tissus sus enflammés (effet anti-inflammatoire), certains anticancéreux se concentrent au niveau du noyau cellulaire et agissent sur les acides nucléiques.

Cependant, certaines localisations tissulaires de médicament ne seront pas recherchées : ainsi le tissu adipeux (20% du poids du corps) va fixer tous les médicaments liposolubles ce qui risque d'entraîner à long terme des phénomènes toxiques ; les tétracyclines se fixent sur les dents entraînant leur coloration en jaune, etc. Au niveau des tissus, le médicament se fixera sur des récepteurs ou sur des enzymes.

8/Pénétration du médicament dans le système nerveux central et le liquide céphalorachidien :

La pénétration du médicament dépendra essentiellement de trois barrières :

- ✓ La barrière hémato-encéphalique située entre plasma et cerveau. Elle est constituée par les capillaires du cerveau ;
- ✓ La barrière hémato-méningée (plexus choroïdes) située entre plasma et LCR ;
- ✓ La barrière méningo-encéphalique séparant la substance nerveuse du LCR.

Ces barrières empêchent la pénétration des médicaments liés aux protéines, des médicaments hydrosolubles et des ions. En revanche les médicaments liposolubles sont absorbés. Ces notions ont des conséquences thérapeutiques importantes : le traitement des méningites infectieuses nécessite de recourir à

des antibiotiques qui traversent la barrière hémato-encéphalique (chloramphénicol, colimycine, sulfamides-antibiotiques).

B/Durée du séjour des médicaments dans l'organisme :

1/Effet du premier passage hépatique :

Il correspond à la quantité de médicament dégradée lors de son premier contact avec le foie et correspond aux transformations enzymatiques. L'effet du premier passage hépatique est donc prépondérant mais il existe aussi à d'autres niveaux (intestinal, pulmonaire, rénal).

2/Clairance totale :

La clairance sanguine totale est définie par le volume sanguin totalement débarrassé d'un médicament par unité de temps. Elle permet donc de quantifier l'aptitude de l'organisme à éliminer une substance. Le plus souvent un médicament est éliminé de l'organisme par différents émonctoires (reins, poumons, foie, intestins, etc.).

3/Demi-vie :

La demi-vie plasmatique d'un médicament est le temps au bout duquel la concentration plasmatique de ce médicament a diminué de moitié par rapport à sa concentration initiale. Elle est importante à connaître pour déterminer la fréquence d'administration d'un médicament.

4/Pic sanguin :

C'est la concentration maximale obtenue dans le sang après administration d'un médicament ; elle apparaît immédiatement après injection intraveineuse et demande parfois quelques heures en cas d'administration orale. Il n'est pas utile de mesurer les concentrations sanguines pour tous les médicaments car l'activité pharmacologique n'est pas forcément liée à la concentration dans le sang. Elle est cependant utile dans trois cas :

- ✓ Les antiépileptiques et les antibiotiques pour lesquels existe une relation entre concentration sanguine et efficacité thérapeutique ;
- ✓ Le lithium, la théophylline, les digitaliques, dont la marge entre la concentration sanguine efficace et la concentration toxique est faible ;
- ✓ Les antidépresseurs tricycliques et l'isoniazide en raison de grandes variations interindividuelles entre posologie et effet thérapeutique.

La règle est d'attendre la durée de cinq demi-vies, après la première administration, avant d'effectuer le premier dosage.

5/Thésaurisme :

Il s'agit de la fixation, qui dure quelques mois à des dizaines d'années, de certains médicaments dans les organes, ce qui peut entraîner des lésions graves comme des tumeurs malignes. Ces fixations ont des localisations très diverses :

- ✓ Système nerveux central : phénytoïne ;
- ✓ Foie : méthotrexate ;
- ✓ Reins : sels de calcium (syndrome de Burnett) ;
- ✓ Thyroïde : iodure et dérivés iodés ;
- ✓ Tissus osseux en formation : les tétracyclines ;
- ✓ Graisses : l'insecticide DDT et ses dérivés.

C/Devenir d'un médicament dans l'organisme :

Seuls de très rares médicaments traversent l'organisme pratiquement sans modification (barbital, éther, fluothane). La plus part d'entre eux subissent des transformations grâce à l'action de nombreuses enzymes ce qui correspond au métabolisme du médicament dans l'organisme.

1/Transformations :

Elles ont lieu surtout dans le foie et parfois dans différents autres tissus (poumons, reins, sang...). Les transformations dépendent de la formule chimique du médicament et sont des réactions très variées : oxydation, réduction, hydrolyse, ou conjugaison c'est-à-dire liaison du médicament à des molécules qui le rendent hydrosolubles, facilitant ainsi son élimination urinaire ou biliaire sous forme inactive.

Cette transformation des médicaments peut conduire à des dérivés aux effets pharmacologiques et toxiques diminués (il ya inactivation du médicament) ou augmentés (il ya activation du médicament).

Certains médicaments sont précurseurs inactifs dont les effets apparaissent après leur transformation dans l'organisme en molécules porteuses de l'activité pharmacologique : l'antidépresseur Imipramine est actif après transformation en déméthylimipramine, antiparkinsonien dopa est actif après transformation en dopamine, l'anti-inflammatoire phénylbutazone est actif après transformation en oxyphénylbutazone, la vitamine D active après transformation en dérivé 1-25 hydroxyvitamine D qui possède le pouvoir vitaminique.

De même les médicaments appelés prodrogues sont des dérivés inactifs obtenus par combinaison d'un médicament avec une molécule qui l'inactive : dans l'organisme le médicament est libéré. Les prodrogues permettent d'améliorer les conditions d'utilisation de certains médicaments ; on peut citer l'azathioprine et la cyclophosphamide (anticancéreux), l'acétylsalicylate de lysine, le prodafalgan (analgésique antipyrétique), la pivampicilline (antibiotique).

Le plus souvent un médicament subit dans l'organisme non pas une mais plusieurs réactions de transformation donnant naissance à de très nombreux dérivés. Plus de 30 dérivés ont par exemple été recensés après administration de chlorpromazine.

2/Importance en thérapeutique des transformations des médicaments :

Les transformations (métabolisme) des médicaments sont importantes : car elles déterminent :

- ✓ La voie d'administration : tout médicament dégradé par les sucs digestifs ne devra pas être administré par voie buccale.
- ✓ Le rythme d'administration : un médicament rapidement dégradé doit être administré plus fréquemment dans la journée. Au contraire si l'inactivation est insuffisante (sujets âgés par exemple) il faut diminuer la posologie pour éviter des risques toxiques par surdosage.
- ✓ Certains médicaments induisent la synthèse d'enzymes, par le foie qui accélère leur dégradation ou la dégradation de médicament administrés en parallèle. Les principaux inducteurs enzymatiques sont les barbituriques, les antidépresseurs tricycliques, la phénylbutazone le tabac etc. ces phénomènes d'induction jouent un rôle considérable dans les phénomènes d'interaction médicamenteuse.

D/Élimination des médicaments :

Les médicaments sont éliminés tels quels ou après transformation comme nous venons de le voir par divers émonctoires (reins, poumons, tube digestif, peau...).

Le temps qui s'écoule entre l'administration d'un médicament et son élimination varie en fonction du médicament, des conditions de son absorption, de sa fixation, des transformations qu'il a subies et de l'intégrité des reins en particulier.

1/Élimination rénale : toute molécule chimique dont le poids moléculaire est inférieur à celui de l'albumine (environ 70.000) subira une filtration glomérulaire. C'est le cas de pratiquement tous les médicaments qui seront donc retrouvés dans le filtra glomérulaire. Au niveau du tubule, il ya une réabsorption des substances liposolubles mais pas des molécules hydrosolubles. Enfin les cellules du tube proximal sont capables d'excréter des substances du plasma dans l'urine (excrétion tubulaire). Au total, un très grand nombre de médicaments seront éliminés par les reins. L'urine est du reste un matériel de choix pour doser certains médicaments dans un but de suivi thérapeutique ou en cas d'intoxication.

2/Élimination dans les fèces : les médicaments incapables de traverser la barrière intestinale sont éliminés dans les matières fécales (médicaments hydrosolubles).

3/Élimination pulmonaire : les poumons permettent d'éliminer dans l'air expiré des composés volatils comme les anesthésiques gazeux (éther, chloroforme), ou les essences (eucalyptol, gäïacol). Le camphre produit volatil, est éliminé dans les urines car il est transformé dans l'organisme en dérivés non volatils. Le 5-fluorouracile (anticancéreux) est éliminé pour 60% de la dose par voie pulmonaire dès la première heure.

4/Autres voies d'éliminations : le lait peut renfermer des médicaments si les femmes, en période de lactation (ou les vaches laitières), subissent un traitement. La Caféine, le Lithium, la Digoxine, le valium sont des exemples de médicaments qui peuvent se retrouver en quantités abondantes dans le lait. Pendant la période de lactation, l'abstention de prises médicamenteuses est donc conseillée.

5/La salive peut contenir des produits tels que morphine, strychnine, iodures...

6/La peau et les phanères peuvent éliminer de métaux lourds (arsenic, mercure).

7/Les larmes peuvent éliminer de petites quantités d'atropine, bromure, iodures...

Destinée des médicaments dans l'organisme

Résumé

I/ Définition :

La destinée du médicament signifie son métabolisme c'est-à-dire son devenir dans l'organisme. Une fois absorbé où se dirige-t-il ? ; Quelles seront ses actions et sa destinée finale ?

II/ Absorption :

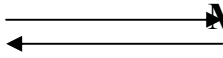
Tout médicament absorbé c'est-à-dire parvenu dans le sang ou la lymphe ne persiste dans ces liquides circulants que pendant un temps limité. Il va ensuite gagner les organes cibles avant d'être excrété.

a/ Transport : la plupart des substances médicamenteuses sont transportées jusqu'à leur lieu d'action par le plasma sanguin.

Au cours de ce transport, les médicaments sont plus ou moins liés aux protéines plasmatiques. On sait que les barbituriques, les anti vitamines K, certains antibiotiques etc. se lient à la fraction albumine des protéines plasmatiques.

Le médicament existe sous deux formes. Seule la forme **libre** est active.

Médicaments protéine **Médicament libre**
(Forme liée) **(Forme libre).**



Le pourcentage de la forme liée est variable, s'il atteint 100% le médicament sera pratiquement inactif car sa libération est lente et le taux thérapeutique risque de ne jamais être atteint. Pour les médicaments dont le taux de liaison est élevé, il sera nécessaire d'instaurer un traitement en deux étapes :

- **Traitement d'attaque** : doses élevées visant à dépasser les capacités de fixation sur les protéines.
- **Traitement d'entretien** : doses plus faibles destinées à maintenir la concentration en forme libre, donc active.

Lorsqu'un produit A, qui possède une grande affinité pour les protéines, prend la place d'un produit B déjà fixé, ce dernier passe alors dans le plasma sous forme libre donc **active**. Exemple la phénylbutazone (anti-inflammatoire) et les anti vitamines K (anticoagulant). Il s'ensuit un accroissement de l'effet anticoagulant difficile à contrôler avec risque d'hémorragie.

b/ Distribution : les médicaments vont :

- Atteindre leur lieu d'action ;
- Ou se déposer dans certains organes où ils seront stockés, ce qui provoque une baisse du taux circulant. Certains barbituriques à action rapide (penthobarbital) disparaissent rapidement de la circulation après fixation dans les tissus adipeux ce qui explique la brièveté de leur action.

III/ Métabolisme :

a/ Transformations : elles peuvent avoir deux conséquences :

- **Soit l'inactivation** : ce phénomène est localisé dans le foie, concourt à la détoxication de nombreux médicaments. L'insuffisance hépatique diminue les capacités d'épuration du foie. L'une de ces inactivations est appelée conjugaison. La conjugaison de nombreux produits (hormones etc.) permet une élimination plus rapide en les rendant soluble dans l'eau.

Cette inactivation peut être indésirable lorsqu'elle a lieu précocement. C'est pourquoi l'on cherche à éviter le passage de certains médicaments par le foie.

- **Soit l'activation** par transformation chimique. Cette réaction conduit à l'apparition d'un métabolite plus actif que le composé de départ. Ainsi la vitamine D est transformée dans l'organisme en une dérive (1-25- dihydroxy-vitamine D qui possède l'activité vitaminique).

IV/ Excrétion :

Le terme ultime du métabolisme des médicaments est leur départ de l'organisme. L'élimination se fait principalement par voie **urinaire, intestinale et pulmonaire**. Certains médicaments éliminés par voie biliaire sont réabsorbés par l'intestin, avant d'être à nouveau éliminés par la bile : c'est le cycle entéro-hépatique.

Il est important de connaître la voie d'élimination : si elle est obstruée ou simplement si la fonction d'élimination est ralentie, le médicament peut s'accumuler dans l'organisme et atteindre des concentrations toxiques. Ceci explique certaines contre-indications de médicaments chez l'insuffisant rénal.

Il est utile de savoir si le produit est éliminé sous forme active ou inactive. Excrété sous forme active, il pourra être utilisé pour traiter une affection localisée (hépatobiliaire, rénale).

Exemple : co-trimoxazole triméthoprime = Bactrim.

Donc la pharmacologie comprend :

- ✓ **La pharmacodynamie** qui étudie les effets des médicaments sur l'organisme, qu'ils soient bénéfiques ou indésirables ;
- ✓ **La pharmacocinétique** qui étudie le sort des médicaments dans l'organisme, c'est-à-dire leur absorption, distribution, transformations et élimination.
- ✓ **La pharmacovigilance** est consacrée à l'étude et à la prévention des effets indésirables des médicaments. Elle est organisée sur le plan national : médecins et pharmaciens signalent aux centres régionaux de pharmacovigilance, les effets indésirables non encore connus des médicaments ou de leurs associations. Il est à signaler que l'administration simultanée ou successive de plusieurs médicaments peut conduire à des effets inattendus, par exemple augmentation ou diminution des effets thérapeutiques.

Variations de l'action des médicaments

I/ Définition :

Les variations de l'action des médicaments dans l'organisme signifient qu'un médicament tel peut agir différemment d'un individu à un autre.

Il y a certains patients qui répondent favorablement à un traitement donné alors que d'autres auront un effet moindre.

II/ Facteurs tenant au malade : les variations de l'état d'un médicament dépendent de l'état du sujet, de l'état du médicament et des associations médicamenteuses.

1/ Age : les nouveau-nés, les enfants et les sujets âgés sont très sensibles aux médicaments agissant sur le système nerveux central (morphine, théophylline etc.).

2/ Sexe : des variations ont été notées entre l'homme et la femme. Donc le sexe est facteur déterminant dans les variations de l'action des médicaments à cause de facteurs endocriniens différents chez les deux sexes.

3/ Poids : les posologies moyennes sont habituellement prévues pour un adulte de 60 KG. Pour certains médicaments on adapte la posologie en fonction de la concentration de la fraction libre (c'est-à-dire non liée aux protéines) du médicament que l'on peut doser dans le plasma.

4/ Etat Nutritionnel : l'absorption digestive est plus rapide dans un estomac vide. La flore intestinale transforme certains médicaments et sa suppression par un antibiotique (**néomycine**) peut perturber la transformation des médicaments et donc leur activité.

5/ Etat Pathologique : l'altération des organes essentiels augmente la toxicité des médicaments.

-Toute affection hépatique entraîne une diminution de la dégradation des médicaments et donc une augmentation de leur **concentration plasmatique**.

-Dans l'insuffisance rénale chronique ou aiguë avec ou sans anurie le risque de toxicité est accru ;

6/ Susceptibilités individuelles : certains sujets sont d'une susceptibilité particulière à l'égard de certains médicaments même pour des médicaments aussi classiques que l'aspirine par exemple.

a/ Intolérance congénitale ou Idiosyncrasie :

L'allergie est une modification de la sensibilité au médicament. Pour produire une réaction allergique, un médicament doit d'abord subir un premier contact avec l'organisme qui bien supporté : c'est la phase de sensibilisation au cours de laquelle il se forme des anticorps. Une deuxième administration du même médicament entraîne la réaction allergique. **Exemple** : pénicillines, salicylés, sérums et vaccins.

7/ Le Phénomène de Tolérance : la prise répétée de médicament peut entraîner la **diminution progressive** de leur effets c'est le phénomène de tolérance. Lorsque cette diminution est très rapide la tolérance est dite aiguë est

s'appelle **Tachyphylaxie**. La tolérance à un médicament ou à un toxique est grave car elle nécessite d'**augmenter** les doses pour obtenir le même effet.

a/ La Toxicomanie : est caractérisée par le fait qu'un individu a de l'appétence pour consommer une drogue, le plus souvent des stupéfiants, on distingue une dépendance psychique c'est-à-dire un désir invincible de prendre une drogue et une dépendance physique c'est-à-dire l'apparition de troubles lorsque l'administration de la drogue est interrompue. Ces troubles constituent l'état de manque.

8/ L'Accoutumance : c'est un état obtenu après la prise répétée et à des doses progressives de certains produits. L'accoutumance est donc l'état d'un sujet qui supporte des doses toxiques d'un produit, alors que ces mêmes doses provoqueraient des troubles chez un sujet normal. Cette accoutumance fait que le malade **augmente** les doses progressivement.

III/ Facteurs tenant au médicament :

1/Biodisponibilité : c'est la proportion du médicament qui atteint la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle l'atteint. La biodisponibilité exprime donc la vitesse et l'intensité du passage d'un principe actif dans la circulation générale. De très nombreux facteurs interviennent dans la biodisponibilité d'un médicament : dose et forme d'administration, excipient utilisé, résorption plus ou moins bonne du principe actif au niveau intestinal, métabolisme hépatique. L'effet du premier passage hépatique : certains médicaments très captés par le foie vont y être dégradés ce qui diminue donc leur effet thérapeutique et oblige à administrer une dose importante dite de charge pour saturer les enzymes de dégradation hépatique. La biodisponibilité peut être modifiée lors de certaines maladies (hépatiques, rénales...).

2/Etat Chimique : parfois on risque d'insolubiliser un médicament en l'associant à un autre dans le souci de prolonger son action ou la renforcée (emplois de cocktails). On modifie alors l'effet attendu. Exemple : pénicilline et gentamycine, sous peine d'une incompatibilité chimique, il est préférable de ne pas les mélanger dans une même seringue, surtout s'ils ne proviennent pas d'un même fabricant.

Les médicaments volatils sont introduits par voie pulmonaire (éther, chloroforme). Les excipients ont un rôle important car ils interviennent dans la biodisponibilité des médicaments.

3/Concentration : plus la concentration d'une solution en une solution est importante, plus grande est l'absorption de cette substance et donc le risque d'intoxication.

4/Intoxication aiguë et chronique : quelque soit son origine, une intoxication aiguë réclame un traitement immédiat qui a pour but d'évacuer ou de neutraliser le toxique.

L'intoxication chronique est une intoxication ancienne qui ne nécessite généralement pas de réanimation.

5/Vitesse d'administration : l'injection d'un médicament dans l'organisme doit être pratiquée lentement. Cette donnée est importante car elle explique la production de chocs lors de l'administration trop rapide de médicaments par voie parentérale.

6/voies d'administration : la rapidité d'action d'un médicament dépend de sa voie d'introduction. Les voies les plus rapides sont les voies intracardiaques et intraveineuses.

7/Inversion d'action d'un médicament : certains médicaments présentent un effet paradoxal : leur effet s'inverse en fonction de la dose administrée. Ainsi certains barbituriques, l'éthanol, les anesthésiques volatils entraînent une phase d'excitation à faible dose et au contraire, à doses plus élevées, une action dépressive classique sur le système nerveux central.

8/Les Interactions médicamenteuses : on parle d'interaction médicamenteuse lorsqu'un effet E1 d'un médicament se trouve modifier in vivo par un effet E2 d'un autre médicament ou d'une substance alimentaire. On ne connaît que très peu de choses sur les associations médicamenteuses. Il est à noter que l'association de certains médicaments entraîne une augmentation de la **toxicité, diminution** de l'effet thérapeutique, **accélération** de leur **excrétion, augmentation** des effets **indésirables, incidents, accidents** etc. On distingue :

- ✓ **Synergie** : est l'association de divers médicaments en vue d'augmenter l'effet thérapeutique on parle alors de synergie potentialisée **exemple** : pénicillines / aminosides.
- ✓ **Antagonisme** : est caractérisé par la neutralisation totale ou partielle des effets d'un médicament par un autre administré en même temps. Diminution de l'effet bactéricide des pénicillines lors d'association avec le chloramphénicol, macrolides et les tétracyclines.

IV/Toxicité des médicaments :

1/Effets secondaires : désignent tous les effets autres que l'action thérapeutique principale pour laquelle ce produit est utilisé. Ainsi un médicament peut exercer plusieurs actions comme la **prométhazine (Phénergan*)** antihistaminique, possède également une action sédatrice secondaire.

2/Effets indésirables : désignent les effets gênants liés à l'utilisation normale d'un médicament. Ceux-ci peuvent être liés à l'effet thérapeutique ou à certains effets accessoires du médicament. Certains effets indésirables peuvent être prévenus exemple : prescription d'un **pansement gastrique** lors de corticothérapie orale.

3/Placebo : est un médicament qui ne renferme aucun principe actif exemple comprimé de lactose... Il est destiné à mettre en évidence les effets autres que ceux dus aux principes actifs dans les études comparatives.

4/Posologie : désigne la quantité ou dose de médicament par jour ou par prise. Elle est en général exprimée par KG de poids et par 24 heures chez l'adulte et l'enfant.

5/Surveillance des traitements :

Critères d'efficacité:

- ✓ **Subjectifs** : le malade se sent mieux au bout de deux jours seulement de traitement.
- ✓ **Objectifs** :
 - Amélioration de l'état général, disparition des signes d'infection ou d'inflammation.
 - Diurèse reprise ou augmentation.
 - Œdème, vertige : disparition.
 - Examens biologiques normaux ou tendant à la normalité.

6/Causes d'inefficacités d'un traitement :

- Le malade n'a pas pris de traitement.
- Interactions médicamenteuses : à cause d'une mauvaise résorption intestinale ou d'une incompatibilité physico-chimique.
- Mauvaise adaptation du traitement : utilisation d'un antibiotique inefficace contre le germe en cause, erreur dans la voie d'administration ou la posologie.

7/Dépistage des effets indésirables :

-**Pharmacovigilance** : ensemble de procédures organisées de surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation thérapeutique et du mésusage des médicaments.

-**Signes d'intolérance immédiats** : malaises lors d'injection intraveineuse, nausées, vomissements, diarrhées.

-**Signes plus tardifs** : bénins, mais nécessitent une correction (association d'un pansement gastrique). Grave, pouvant nécessiter l'arrêt du traitement (insuffisance hépatique ou rénale aiguë).

8/ Conseils pour une bonne utilisation du médicament :

L'utilisation des médicaments comporte quelques règles simples qui doivent être respectées pour assurer l'efficacité optimale du traitement et diminuer les risques d'accidents.

a/ Lors de l'administration :

- **Lire** la prescription et vérifier les médicaments. De nombreuses erreurs sont encore commises qui peuvent concerner la forme pharmaceutique, la dose, la voie d'administration, voire le médicament lui-même.
- **Respecter** les heures de prise prévues ;
- **S'assurer** de la prise du médicament par le malade lorsqu'il s'agit de comprimés ou gélules.

b/ Poursuite du traitement :

- Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la fin de la prescription même si les signes de la maladie ont disparu, sauf en cas d'**intolérance**.
- Certains médicaments ne doivent pas être interrompus brusquement en raison d'accidents ; la posologie du médicament sera diminuée progressivement.

Exemples :

- *Corticoïdes : risque d'insuffisance surrénalienne aiguë ;
- *Bêta bloquants : risque de mort subite ;
- *Benzodiazépines : risque de syndrome de sevrage ;

c/ Pour éviter les accidents :

- Ne pas jeter les médicaments, même **périmés**, n'importe où. Il est préférable de les rendre à la pharmacie qui se chargera de leur destruction éventuelle.
- Ne pas laisser les médicaments à la portée des enfants, vieillards ou de toute personne susceptible d'en faire un mauvais usage.

d/ Pour réduire le gaspillage : en particulier à l'hôpital

- **Eviter** de détenir un stock important de médicaments, puisque la délivrance à l'hôpital est rapide.
- **Rendre** à la pharmacie les médicaments qui cessent d'être couramment prescrits (par exemple, après le départ d'un malade). D'autres services d'hospitalisations pourraient en avoir besoin.

Activités hospitalières

L'utilisation des médicaments comporte quelques règles simples qui doivent être respectées pour assurer l'efficacité optimale du traitement et diminuer les risques d'accidents.

I/Gestion des produits pharmaceutiques :

La constitution d'un stock de médicaments et autres produits pharmaceutiques d'un hôpital doit tenir compte de la spécificité des services de l'établissement et des pathologies traitées en particulier.

La pharmacie, responsable de la gestion et de l'approvisionnement de l'établissement, identifie les besoins des services, qualitativement et quantitativement, pour procéder à l'acquisition de produits pharmaceutiques nécessaires et pour ensuite organiser le système de distribution interne aux différents services.

1-Nomenclature du service :

Désigne l'identification des médicaments essentiels et des consommations hebdomadaires qui constituent les besoins ou dotations hebdomadaires des services.

Cette nomenclature est mise à jour continuellement par l'introduction, ou parfois le retrait, d'un ou plusieurs produits.

Ces produits pharmaceutiques sont destinés aux besoins des malades hospitalisés.

2-Procédures de gestion utilisées :

Les médicaments sont répertoriés et arrangés par classe thérapeutique et par DCI sur des fiches cartonnées auxquelles on donne le nom de « fiche de stock ou fiche de ventilation ».

Ces fiches représentent une collection organisée d'information de la même nature, regroupées en unité indépendante de traitement : support matériel de ces informations.

3-Le logiciel Epipharm :

C'est un logiciel qui a pour objet de « définir la méthode de travail » et surtout « d'uniformiser à l'échelon national » la gestion des produits pharmaceutiques en général.

Celui-ci a été mis en place au niveau des pharmacies de tous les établissements de santé surtout le territoire national, dans le cadre de l'informatisation des produits pharmaceutiques et des consommables, par la direction de la planification du ministère de la santé et de la population.

4- La fiche de stock :

Comporte entête les indications suivantes :

- ✓ La DCI suivie de la marque commerciale
- ✓ Le dosage du produit et la forme

- ✓ L'unité de distribution et le prix
- ✓ L'origine du produit (laboratoire fabricant)
- ✓ Le prix de revient de l'unité (flacon, ampoule, comprimé)

Elle comporte d'autres indications qui concernent :

- ✓ La date d'entrée du produit (date de réception de la commande)
- ✓ La date de sortie du produit (délivrance aux services)
- ✓ Le stock restant en unité
- ✓ La date de péremption et le n° de lot
- ✓ La consommation mensuelle du produit

5-La fiche de ventilation :

Comporte les mêmes indications entête que la fiche de stock, mais en outre elle comporte, tous les services de l'hôpital.

Cette fiche représente la répartition du produit par service, d'où la dénomination « ventilation ».

Ces informations renseignent sur la consommation mensuelle de chaque produit par les différents utilisateurs (services, laboratoire, imagerie médicale, centre de transfusion...). Cette procédure efficace est longtemps utilisée (fichiers) dans la gestion en générale et dans la gestion du médicament en particulier a laissé la place à un outil performant et surtout rapide : la technologie informatique.

6-Dispensation des produits pharmaceutiques aux services :

La délivrance des médicaments et autres produits pharmaceutiques à l'hôpital s'effectue par la pharmacie au profit des malades hospitalisés.

7-Cette délivrance se fait sur :

a- Le bon de commande hebdomadaire :

Le bon de commande comporte la liste des médicaments et autres produits pharmaceutiques nécessaires au fonctionnement d'un service pendant une semaine.

Les produits utilisés sont définis qualitativement et quantitativement par le responsable du service en accord avec la pharmacie. Ce bon de commande est signé par le médecin chef de service.

b-Le bon de commande d'urgence :

Des situations particulières vécues par les services (augmentation d'activités en général pendant des périodes) peuvent nécessiter une demande en urgence d'un produit donné.

Lorsque ces demandes, pour un produit donné se répètent, l'augmentation de ce produit pour les besoins hebdomadaires est d'abord envisagée par la pharmacie et le service demandeur, puis instaurée pour le bon fonctionnement de ce service.

c-L'ordonnance :

A l'hôpital ils existent des médicaments qui ne sont délivrés que sur ordonnance.

Exemples : **Céphalosporines** (antibiotiques), **Albumine** (facteur sanguin), **Erythropoïétine** (antianémique), **Streptokinase** (thrombolytique).

L'ordonnance est rédigée pour un malade hospitalisé et doit comporter la signature d'un des praticiens habilités à signer pour le service.

L'ordonnance doit comporter la prescription des médicaments nécessaires, la posologie et la durée du traitement.

Pour les posologies particulières, le prescripteur doit préciser par la mention : « Je dis bien... » Pour que la pharmacie élimine toute erreur éventuelle de posologie, de contre-indication ou d'interférence médicamenteuse.

Après être assurée de la régularité de l'ordonnance, la pharmacie exécute la prescription et délivre le traitement aux malades.

d-Le bon pour stupéfiant :

La prescription des stupéfiants par le médecin et leur délivrance par le pharmacien, conjointement responsables en cas d'erreur, relèvent d'une réglementation stricte.

La prescription et la délivrance, des médicaments stupéfiants (ex tableau B), pour les besoins des malades hospitalisés, nécessitent les documents suivants :

- Le bon « toxique stupéfiant » extrait d'un carnet à souche numéroté spécial mentionnant en lettres et en chiffres (sans rature ni surcharge) la quantité demandée ; celui-ci est signé par le chef de service.
- Le relevé nominatif : c'est un document comportant les noms, les âges, les quantités administrées, les dates d'administrations du produit aux malades ainsi que les signatures des anesthésistes ayant pratiqués l'acte.
- La réserve des stupéfiants : c'est document comportant la quantité d'un stupéfiant détenu par un service, pour ses besoins pour une période donnée.

Une part de cette quantité devant être renouvelée avant épuisement total de manière à permettre le fonctionnement ininterrompu du service. Ce document est également signé par le chef de service.

La délivrance de ces produits par le pharmacien est exécutée lorsque tous les documents mentionnés précédemment sont conformes aux réglementations.

Lorsque les médicaments stupéfiants sont des produits injectables, le pharmacien exige qu'on lui remette les ampoules vides correspondantes aux quantités consommées.

e-Inventaire :

L'inventaire est la période de fin d'année qui suit la clôture de l'exercice pour la pharmacie.

En effet, le « point » est à la fin de l'année (pour les médicaments et autres produits pharmaceutiques) et à la fin du mois (pour les psychotropes et les stupéfiants) ; on dresse le bilan pour commencer une nouvelle période dans la gestion.

Psychotropes et stupéfiants :

- **Psychotropes** : compte tenu du détournement d'usage dont font l'objet les psychotropes, ces médicaments sont contrôlés mensuellement. En effet les médecins sont tenus à l'instar des pharmaciens à une certaine vigilance en matière de prescription et de délivrance des ordonnances prescrivant ces médicaments.
- **Stupéfiants** : ce sont des produits sous haute surveillance car ces médicaments sont prescrits et délivrés selon des règles de fond et de forme en vigueur. Le pharmacien est tenu une fois par mois à l'inventaire des stupéfiants (ex tableau B) et des préparations qui ont contiennent, qu'il détient, et établit la balance des entrées et sorties. Les périmés restent comptabilisés jusqu'au passage du pharmacien inspecteur qui les détruit et régularise ensuite la comptabilité, à la demande du pharmacien. Par précaution, ces périmés doivent être classés à part dans l'armoire des stupéfiants.

f-Médicaments et autres produits pharmaceutiques :

Pour le cas de ces produits, le pharmacien est tenu une fois par an à contrôler le stock total détenu à la pharmacie.

C'est aussi l'occasion de vérifier les dates de péremptions des médicaments, de réorganiser les rayonnages et de permettre une rotation rapide des stocks pour éviter le gaspillage.

II/Consommables médico-chirurgicaux :

Est l'ensemble du matériel impliqué dans la gestion des soins chez l'homme, à des fins de diagnostic, prévention, contrôle, traitement ou atténuation d'une maladie, d'une blessure ou d'un handicap.

Il représente un vaste ensemble constitué de dispositifs médicaux et de leurs accessoires.

La présente analyse comprend donc l'ensemble du matériel et services pour la santé à l'exception des produits pharmaceutiques. Cette large variété hétérogène se décline selon les catégories suivantes :

- Instruments de soins ou d'intervention (pinces, aiguilles, bistouris, cathéters, pacemakers, défibrillateurs...).
- Fils et ligatures (fils de soie, fils de lin ...).

- Les drains (tube en caoutchouc pour l'évacuation des sérosités et le pus...).
- Appareils pour injections et lavement (seringues, sondes...).
- Articles divers (thermomètre, gants, calot, bavette, lunette de protection, sabots de bloc opératoire et autres accessoires...).

1-Dispositifs médicaux stériles :

Ce matériel comprend l'ensemble des équipements et consommables utilisés pour la pré-désinfection, le nettoyage, le conditionnement, la stérilisation, le contrôle, l'étiquetage, le stockage, la distribution, le transport et la gestion des dispositifs médicaux devant être fournis stériles.

L'objectif de la préparation des dispositifs médicaux stériles est de supprimer tout risque infectieux qui leur soit imputable.

Les étapes préalables à la stérilisation (pré-désinfections, nettoyage, conditionnement) visent à réduire les contaminations microbiennes, chimiques, et particulaires ainsi que la présence de substances pyrogènes (qui provoquent la fièvre).

La stérilité d'un dispositif médical est déterminée par l'ensemble des opérations nécessaires à l'obtention et au maintien de l'état stérile de ce dispositif.

Les opérations de retraitement des dispositifs médicaux comportent les étapes de préparations suivantes :

- La pré-désinfection (selon besoin au lieu d'utilisation ou dans la stérilisation centrale).
- Le nettoyage, la désinfection.
- Les contrôles de propreté et de fonctionnalité.
- La stérilisation proprement dite.
- Le stockage et la mise à disposition.

La qualité de la préparation des dispositifs médicaux stériles dépend, dans une grande mesure, de la compétence, de la formation et du comportement du personnel impliqué dans ces opérations.

L'hygiène personnelle est essentielle, en particulier l'hygiène des mains est ré-enseignée périodiquement.

Le personnel signale à l'encadrement (responsables médicaux) toute infection dont il serait porteur et qui pourrait constituer un risque de contamination afin que les dispositions nécessaires soient prises.

Certains médicaments sont réservés uniquement aux hôpitaux ; ce sont des produits dits d'urgences. Car ils possèdent une toxicité élevée et nécessitent une surveillance et une comptabilité stricte le cas des stupéfiants.

Leur conditionnement diffère par rapport aux conditionnements des médicaments vendus en officine. On trouve des boîtes de 1000 comprimés ou de 100 ampoules injectables (conditionnement hôpital).

2/Armoire à pharmacie de service : l'organisation rationnelle de l'armoire à pharmacie de service est indispensable pour permettre d'une part à l'infirmier ou à l'infirmière de trouver facilement et sans risque d'erreur le produit cherché, et d'autre part une rotation rapide des stocks éventuels afin d'éviter le gaspillage.

III/Rangement d'une armoire à pharmacie :

Règles à respecter :

- **Eviter** le déconditionnement des médicaments livrés sous conditionnement unitaire pour limiter les risques de confusions, permettre l'identification à chaque étape de l'administration, et contrôler les dates de péremptions.
- **Ranger** les médicaments en vrac dans des boîtes sur lesquelles seront mentionnés le nom et les listes (ex tableaux A, B, C).
- **Ordre** : le plus simple est l'ordre alphabétique ; il est nécessaire de ranger en fonction des tableaux.
- **Regrouper** de préférence par formes pharmaceutiques.
- **Mettre** les derniers arrivés derrière.
- **Péremption** : il serait souhaitable de noter les entrées avec les dates ou d'écrire de manière lisible sur la boîte la date de péremption.
- **Assurer** une surveillance du stock 1 à 2 fois par an. Ne pas oublier les médicaments conservés au réfrigérateur.
- **Eviter** de mettre côte à côte les ampoules d'eau distillée pour préparations injectables, de chlorure de sodium, chlorure de potassium et d'alcool benzylique.
- **Préférer** les flacons sous petit volume car la conservation des solutions antiseptiques n'est pas toujours bonne, et les changer fréquemment surtout dans les services à haut risque infectieux.

La législation pharmaceutique

Introduction : certains médicaments sont délivrés sans ordonnance (en vente libre) ; cependant ceux qui contiennent des produits dangereux sont soumis à la réglementation des substances vénéneuses.

I/L'ordonnance :

Est une prescription écrite, datée et signée par son auteur ou prescripteur.

Les personnels spécialement autorisés par la loi à prescrire sont les docteurs en médecine et dans des conditions précises et limitées les chirurgiens dentistes, les sages femmes et les vétérinaires.

Pour être valable, une ordonnance doit comporter impérativement, pour toute prescription :

- Identité et adresse du prescripteur.
- Nature des médicaments prescrits, posologie précise, mode d'administration, dosage, forme galénique, durée du traitement.
- Nom et âge du malade.
- Date et signature du prescripteur.

Le pharmacien a le devoir de refuser une ordonnance non conforme à la réglementation.

Les conseils d'hygiène et de diététique font partie de la thérapeutique et doivent être précisés à chaque prescription.

II/ Définition des substances vénéneuses :

Aucun médicament n'est inoffensif. Tous sont susceptibles d'engendrer des effets toxiques s'ils ne sont pas utilisés judicieusement. C'est la raison pour laquelle le législateur a pris un certain nombre de mesures permettant de contrôler la délivrance des médicaments.

III/ Le Législateur : a classé ces substances vénéneuses en trois **listes I, II** et les **stupéfiants** ex tableaux **A, C** et **B**.

a/ **Liste II ex tableau C** : produits **dangereux** (caustiques ou toxique à dose Plus élevée) ;

b/ **Liste I ex tableau A** : produits **toxiques** (risque d'intoxication mortelle à Faible dose) ;

c/ **Stupéfiants ex tableau B** : produits **toxicomanogènes**.

IV/ Etiquetage : voir tableau.

V/ Détention des médicaments des listes I et II :

Les substances vénéneuses sont détenues dans des **locaux** et **armoires fermées** à clé. Le surveillant du service ou une infirmière désignée par le médecin responsable du service fixe par écrit les dispositions propres à éviter toute perte, vol ou emprunt des clés.

Le pharmacien et le médecin déterminent une liste qualitative et quantitative des médicaments destinés à être conservés par le service pour faire face aux besoins urgents.

NB : les médicaments des listes I et II doivent être gardés séparément dans des armoires fermées à clés.

VI/ Détention des stupéfiants :

Dans un coffre-fort fermé à clé et à combinaison.

1/ Règle des sept (7) jours : il est strictement interdit de prescrire ou de délivrer un produit de la liste des stupéfiants (tableau B) pour une durée supérieure à 7 jours de traitement. Exemple FORTAL.

Le **Chlorhydrate de Morphine** peut être prescrit pour une durée de 14 jours de traitement.

2/ Cas des psychotropes : un certain nombre de mesures ont été introduites pour essayer de diminuer la consommation d'hypnotiques et d'anxiolytiques et favoriser un usage plus rationnel de ces médicaments. Dans ce but, la durée de prescription des hypnotiques a été définie.

a/ Prescription limitée à 14 jours : Trizolam = Halcion ce produit a donné lieu à des toxicomanies.

b/ Prescription limitée à 28 jours : Mogadon, Atrium, Imovane, Noctan.

c/ Prescription limitée à 12 semaines : les anxiolytiques. Lexomil, Veratran, Librium, Valium, Tranxene, Temesta, Lysanxia, Atarax, Equanil, Buspar.

d/ Etiquetage des psychotropes: toute la réglementation appliquée pour la liste I (ex tableau A). Ils devront porter en plus la mention :

« Ce médicament ne peut être prescrit pour une durée supérieure à 4 semaines ou 12 semaines, 14 ou 28 jours ».

La délivrance à l'hôpital des médicaments des listes **I** et **II** s'effectue sur présentation à la pharmacie d'un bon de commande daté et signé par le médecin chef de service.

Pour les stupéfiants le médecin chef de service doit présenter à la pharmacie en plus de l'ordonnance sécurisée (feuille à souche) un relevé nominatif de tous les patients ayant reçu les stupéfiants avec les quantités administrées à chaque un.

En résumé toute délivrance de médicaments doit s'effectuer sur présentation d'une ordonnance datée, signée par le prescripteur portant lisiblement son nom, adresse, numéro de téléphone ainsi que sa griffe. Nom et prénom du malade, âge, noms des médicaments leurs dosages, posologie et mode d'emploi.

Pour les stupéfiants la délivrance s'effectue sur présentation d'une ordonnance sécurisée (ordonnance extraite du carnet à souche de couleur rouge). Les médicaments leurs dosages, posologie et durée de prescription doivent être mentionnées en toutes lettres.

L'exonération :

Exonérations au sens stricte c'est « être déchargé d'une charge » ou d'une obligation.

En médecine, certaines préparations médicamenteuses qui contiennent des quantités inférieures à une limite (fixée par arrêté) d'un produit toxique inscrit au tableau B ne sont pas soumises à la réglementation concernant ce tableau. On dit qu'elles sont exonérées.

Exemple d'une préparation :

Codéine.....stupéfiant
Sirop de codéine (codéine + paracétamol).....en vente libre

Les Dangers de l'automédication

I/Introduction :

La notion d'automédication est mal définie, pouvant concerner les « fonds de tiroir » de la pharmacie familiale, les produits refileés par un ami, les traitements non médicamenteux.

Les spécialités d'automédication sont des médicaments ayant l'AMM, et adaptés au traitement personnel de certains troubles mineurs (douleur, céphalée, fièvre, toux, diarrhée,...), ou de situations clairement définies (contraception d'urgence, désaccoutumance tabagique), sans recours nécessaire aux conseils d'un médecin.

L'automédication revêt plusieurs formes: le patient modifie lui-même la posologie ou une prescription, il utilise des médicaments conseillés par des proches ou ce qu'il reste dans la pharmacie familiale. Elle n'est pas sans risques, le médecin et le personnel infirmier doivent s'en enquérir auprès des patients. Elle ne doit pas être confondue avec l'éducation thérapeutique, dans laquelle le patient « gère » lui-même des prescriptions médicales.

20% environ des ventes de médicaments correspondent à des médicaments sans ordonnance.

L'automédication est pratiquée par 5 à 10 % des adolescents, dépasse 50% chez les personnes âgées. Par ailleurs, 20 à 50% des enfants reçoivent des médicaments à l'initiative de leur mère, surtout si le niveau socio-économique de cette dernière est élevé.

II/ Définition :

L'automédication correspond à la prise de médicaments sans prescription médicale. C'est un phénomène très fréquent, en particulier chez les personnes âgées, pouvant être la source d'effets indésirables parfois sévères, d'interactions médicamenteuses, de phénomène d'accoutumance, toutes notions qui imposent au médecin et au pharmacien d'informer le malade de ces risques.

III/ Intérêt de l'automédication :

- ✓ L'automédication signifie un gain de temps.
- ✓ Les médicaments sont facilement accessibles.
- ✓ Automédication signifie un gain d'argent en évitant une consultation.
- ✓ Eviter les procédures administratives de remboursement.
- ✓ Elle permet au patient d'éviter une visite médicale, par peur de découvrir une maladie grave.

IV/ Risques et accidents de l'automédication :

L'automédication doit permettre la prise de médicaments adaptés à l'utilisateur, avec une information suffisante et pertinente de la part du fabricant et du distributeur, afin d'assurer la plus grande sécurité d'utilisation, la plus grande efficacité des soins et le meilleur service rendu aux patients au prix du moindre risque consécutif d'accident.

Les risques d'une automédication non contrôlée (" anarchique "), c'est à dire ne respectant pas les règles d'utilisation des médicaments sont multiples. Ils sont de deux ordres : ceux liés aux précautions d'emploi des médicaments comme pour n'importe quel médicament, et des risques propres à l'automédication qui sont liés la substitution du patient au médecin dans l'identification de ses symptômes.

L'automédication expose le patient à différents risques, qui peuvent être à l'origine d'une iatrogénie médicamenteuse (se dit d'une maladie ou d'un trouble provoqués par les thérapeutiques).

La surinformation du patient (internet, télévision, associations de malades, presse) constitue une source facilement accessible et souvent gratuite de vulgarisation médicale, ils donnent l'illusion au patient de savoir. Cela renforce le sentiment d'autonomie du patient vis-à-vis de son médecin.

Le risque d'utiliser un médicament périmé provenant de la pharmacie familiale ou fournis par un tiers expose au risque de péremption. Car un médicament périmé n'est pas toujours sans danger. Exemple : prise de la terramycine périmée expose le patient à un blocage rénal.

Une posologie excessive peut conduire à un surdosage volontaire ou involontaire par absence ou insuffisance de l'effet recherché (exemple : douleur ne cédant pas aux antalgiques, hépato toxicité par prise répétée de paracétamol etc.).

La prise simultanée de plusieurs médicaments peut renforcer ou au contraire affaiblir leurs effets, ou encore augmenter le risque d'effets indésirables. Pendant toute la durée d'un traitement prescrit, il importe donc d'informer son médecin de la prise éventuelle d'autres médicaments en automédication.

Évitez l'alcool : l'alcool est capable de modifier l'effet de nombreux médicaments, ce qui augmente le risque d'effets indésirables. Conjugué à certains médicaments, l'alcool diminue la vitesse de réaction, très importante pour conduire un véhicule ou utiliser une machine.

L'automédication peut entraîner la disparition d'un symptôme bénin avant-coureur, qui peut masquer une pathologie plus grave.

Le mésusage du médicament peut entraîner l'apparition d'une pathologie parfois plus grave que celle que devrait prendre en charge l'automédication.

Il ya mésusage quand :

- ✓ Le traitement est inapproprié = indication ou contre-indication non respectée : exemple utilisation de laxatifs stimulants pour perdre du poids pouvant aboutir à la maladie des laxatifs et à la déshydratation.
- ✓ Le traitement est trop prolongé : souvent révélateur d'un traitement inadapté : exemple ulcère induit par une consommation répétée d'AINS.

Les laxatifs et purgatifs peuvent entraîner des désordres hydro électrolytiques (la déshydratation), des psychotropes pouvant entraîner des troubles psychiques (l'utilisation de barbituriques expose le patient à la survenue

d'un état de mal épileptique lors d'un sevrage parfois mortel, ou à des troubles du sommeil, une hyperthermie, anxiété).

Le sevrage des dépendances aux opiacés: le syndrome d'abstinence est sévère : le patient est agité, anxieux, pris de sueurs, de larmoiements, de tremblements et de vomissements. Les symptômes s'accroissent au fil des heures avec myalgie abdominale, lombaire puis générales, qui s'atténuent en 4 à 8 jours.

Même les vitamines et les suppléments minéraux ne sont pas exclus en cas d'abus (vitamine C peut entraîner des calculs rénaux, l'hypervitaminose A augmente les risques de fracture de la hanche, la vitamine B6 peut causer des lésions nerveuses, la vitamine D entraîne des accidents rénaux et cardiaques graves).

V/ Médicaments concernés par l'automédication :

Il s'agit surtout des antalgiques, l'aspirine restant de loin le principal médicament d'automédication, des médicaments des voies respiratoires et digestives, des antihistaminiques, antibiothérapie non adaptée à l'infection, utilisation d'antitussifs lors d'une toux grasse, des psychotropes (somnifères) etc.

VI/Conclusion :

La prise en charge par les patients de leur propre santé, favorisée par les mouvements associatifs de consommateurs, est une démarche d'autonomie par rapport aux thérapeutes institutionnels mais son extension est tempérée par la perception des risques encourus (erreur de diagnostic) et l'absence de remboursement. De fait, le rôle du médecin prescripteur reste fondamental, à l'égal du pharmacien conseil et la médication familiale n'a que peu d'influence sur l'industrie du médicament, même si l'Assurance Maladie et l'Etat ne sont pas sans penser que l'automédication est un levier non négligeable dans le cadre d'une politique de maîtrise des coûts des soins.

Si l'automédication s'avère utile dans l'attente d'un avis médical pour pallier temporairement un trouble important par une médication de courte durée, par contre elle risque de devenir dangereuse si elle échappe trop longtemps à une consultation médicale ou si elle est utilisée de façon irréfléchie alors que la maladie responsable du trouble n'est pas encore identifiée. La prudence réclame une éducation de l'utilisateur, notamment par une information pertinente. Les acteurs de santé ont ici une place importante mais non exclusive et le médecin lors d'une prescription ne doit pas laisser ignorer le danger du médicament si celui-ci était utilisé hors du cadre pour lequel il est recommandé.

Références bibliographiques

- TOUITOU, Yvan, *pharmacologie*, 11ème édition, France, Masson, octobre 2007, p 390.
- MATHIEU, Marie-José, FONTENEAU, Jean-Marie, *Manuel porphyre du préparateur en pharmacie*, France, Porphyre, 2008, p1447.
- SOMOGUI, A, MERIANE-BROSSE, L, *pharmacologie thérapeutique*, France, Masson, 2008, p 154.
- PINEL, Jacques, WEISS, Françoise, HENKENS, Myriam, *Médicaments essentiels*, 4^{ème} édition, France, Médecins sans frontières, 2006, p354.
- CHU CLEMONT- Ferrant, « Antibioguide », *revue des établissements de sante de la région Auvergne*, France, 2009, P 133, pp 20-110.

Tableau récapitulatif des différentes substances vénéneuses

	B STUPEFIANTS	A TOXIQUES	C DANGEREUX
<u>Délivrance aux publics</u>	-ordonnance sécurisée -quantité en toutes lettres -nom, sexe, Age du patient, voie d'administration, posologie.	- Simple ordonnance -indiquer nom prénom, age et sexe du malade, posologie, mode d'emploi et quantités (ou durée de traitement).	- Simple ordonnance Même exigences que la liste I (ex tableau A).
<u>Renouvellement de la prescription</u>	Jamais renouvelable	- Uniquement sur demande du prescripteur (même pour les médicaments en usage externe).	-Renouvellement possible sauf avis contraire du médecin.
<u>Etiquetage des spécialités</u>	-Filet rouge orangé entourant un rectangle blanc -plus contre étiquette rouge orangée : NE PAS DEPASSER LA DOSE PRESCRITE ou NE PAS AVALER	-Filet rouge orangé entourant un rectangle blanc Même exigences que les stupéfiants. En plus nous trouverons la mention : « Uniquement sur ordonnance »	-Filet vert entourant un rectangle blanc plus contre étiquette rouge orangée : NE PAS DEPASSER LA DOSE PRESCRITE ou NE PAS AVALER. « uniquement sur ordonnance »
<u>Pour les préparations magistrales destinées à l'usage interne</u> : étiquette blanche avec nom et adresse du pharmacien N° d'ordonnancier, posologie et mode d'emploi + contre étiquette rouge « RESPECTER LES DOSES PRESCRITES ».			
<u>Pour l'usage externe</u> : étiquette rouge + contre étiquette rouge « NE PAS AVALER »			