

Étudiants et professionnels
en soins infirmiers

IFSI

2^e
édition

- Toute la - PHARMACO

1500 fiches de médicaments

17 spécialités

70 pathologies

Inédit

*Double entrée
par les pathologies
et les médicaments*

Coordonné par
Mathilde Orfi-Dambrine

Relu par Geoffroy Neel,
formateur en IFSI

Yuibert

Étudiants et professionnels en soins infirmiers

- Toute la - PHARMACO

Romain Barus, Jean-Nicolas Chatelet, Elodie Cuvelier,
Mathilde Orfi-Dambrine, Julie Delvoye-Heiremans,
Bérengère Laschinski, Elodie Loriaux, Julien Siauve
et Benjamin Valentin

2^e édition

Coordonné par **Mathilde Orfi-Dambrine**

Vuibert

Couverture : Primo & Primo
Création de la maquette : CB Defretin
Mise en pages : STDI
Illustrations :
© A.C.R. : Anne-Christel Rolling

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur, ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1^{er} de l'article 40). Cette représentation ou reproduction par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal.

ISBN : 978-2-311-66138-5

© Éditions Vuibert – Août 2022 – 5 allée de la 2^e D.B., 75015 Paris
www.vuibert.fr

Coordinateur

Docteur Mathilde Orfi-Dambrine, pharmacien praticien hospitalier, diplômée en juillet 2015 du diplôme d'État de Docteur en pharmacie et du diplôme d'études spécialisées (DES) en pharmacie hospitalière.

Enseignante IFSI depuis plusieurs années sur l'UE 2.11 auprès des étudiants infirmiers de 1^e, 2^e et 3^e années.

Aujourd'hui, pharmacien clinicien dans les services de Gériatrie – Gérontologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Lille.

Liste des collaborateurs-auteurs

Romain Barus, pharmacien, pharmacologue (DES de pharmacie hospitalière, diplômé en octobre 2018), service de pharmacologie CHU de Lille.

Jean-Nicolas Chatelet, pharmacien praticien hospitalier (DES de pharmacie hospitalière, diplômé en juin 2016), CH de la région de Saint-Omer.

Elodie Cuvelier, pharmacien assistant hospitalo-universitaire (DES de pharmacie hospitalière, diplômée en juin 2018), CHU de Lille.

Mathilde Orfi-Dambrine, pharmacien praticien hospitalier (DES pharmacie hospitalière, diplômée en juillet 2015), CHU de Lille.

Julie Delvoye-Heiremans, pharmacien praticien hospitalier (DES de pharmacie hospitalière, diplômée en septembre 2017), CH de Valenciennes.

Bérengère Laschinski, pharmacien praticien hospitalier (DES pharmacie hospitalière, diplômée en juin 2017), Amiens.

Elodie Loriaux, pharmacien pharmacien adjoint hospitalier (DES pharmacie hospitalière, diplômée en septembre 2018), Valenciennes.

Julien Siauve, pharmacien praticien hospitalier (DES de pharmacie hospitalière, diplômé en octobre 2016), Rang-du-Fliers.

Benjamin Valentin, pharmacien assistant (DES de pharmacie hospitalière, diplômé en Avril 2017), CHU de Lille.

L'intégralité des études de pharmacie hospitalière (formation commune et DES) se déroule sur une période de neuf années.

Relecteurs

Certaines parties ont été relues par des professionnels de santé. Nous les remercions pour leur aide précieuse lors de la première édition de l'ouvrage :

Mme Lucie Bardet, infirmière diplômée d'État, CHU d'Amiens.

Dr Jean-Baptiste Chatelet, pharmacien d'officine, Vermelles.

Dr Céline Chatelet, pharmacien hygiéniste, CH de Béthune et CH de Lens.

Dr Christine Dumont, pharmacien hospitalier, CH de Valenciennes.

Dr Youssef El Samad, infectiologue, CHU d'Amiens.

Dr Jean-Christophe Fantoni, urologue, CHU de Lille.

Dr Carole Foqué, pharmacien hospitalier, CHU de Valenciennes.

Mme Camille Grysole, interne en 8^e semestre en gynécologie, CHU de Lille.

Dr Cédric Joseph, infectiologue, CHU d'Amiens.

Dr Jean-Philippe Lanoix, infectiologue, CHU d'Amiens.

Mme Eléonore Morval, infirmière diplômée d'État, CHU d'Amiens.

Dr Eugénie Mutez, neurologue, CHU de Lille.

Dr Annis Orfi, médecin assistant anesthésiste-réanimateur, CHU de Liège (Belgique).

Dr Bernard Painchart, néphrologue, CHU de Cambrai.

Dr Charles Pasquesoone, médecin assistant ophtalmologue, CHU de Lille.

Dr Alice Sejourne, rhumatologue, CHU de Saint-Quentin.

Dr Julia Walther, pharmacien assistant spécialiste des hôpitaux, CHU de Lille.

Cette seconde édition a été intégralement relue par Geoffroy Neel, cadre de santé infirmier, formateur en Institut de formation des professionnels de santé (IFPS) et référent des unités d'enseignement de pharmacologie pour les études infirmières. Nous le remercions également pour sa relecture attentive et ses remarques constructives.

Préface

Le circuit des médicaments fonctionne autour de trois grands corps de professionnels de la santé : les médecins, les pharmaciens et les infirmiers. Si les ouvrages pour les étudiants de médecine et de pharmacie sont nombreux pour expliquer la pharmacologie des médicaments utilisés dans notre arsenal thérapeutique, il en existe beaucoup moins spécifiquement destinés aux étudiants infirmiers et centrés sur la pharmacologie.

L'ouvrage intitulé « Toute la pharmaco pour les étudiants en IFSI » tente de remédier à ce manque. Cet ouvrage de plus de 900 pages est original à plusieurs titres. C'est avant tout une synthèse sur les médicaments qui permettra aux étudiants infirmiers d'y trouver toutes les informations importantes pour leur futur exercice professionnel concernant la prise en charge médicamenteuse. La deuxième originalité est que cet ouvrage a été rédigé par 10 pharmaciens, issus de la faculté de pharmacie de Lille, confrontés dans leur exercice de tous les jours aux questions des infirmiers. Enfin, la troisième originalité de cet ouvrage est qu'il a été coordonné par le Docteur, Madame M. Orfi-Dambrine, pharmacien clinicien depuis bientôt 7 ans, travaillant ainsi aux contacts des infirmiers du CHU de Lille. Elle est également enseignante au niveau de plusieurs instituts de formation des soins infirmiers dans la métropole lilloise. Toutes ces originalités font que cet ouvrage apparaît très adapté aux besoins professionnels des infirmiers.

En conclusion, plonger dans cet ouvrage très pédagogique devrait permettre aux lecteurs de s'immerger dans le monde fascinant du médicament et de la pharmacologie.

Pr Pascal Odou
Professeur des Universités- Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie de Lille
Pharmacien responsable de l'Institut de Pharmacie
CHU de Lille

Avant-propos

Ce guide de pharmacologie a été conçu spécialement pour les étudiants en IFSI et les professionnels en soins infirmiers.

L'ouvrage est découpé en trois grandes parties : une première partie sur les généralités autour du médicament (définition et conception du médicament, recherche clinique, AMM, pharmacocinétique, pharmacodynamie) ; une seconde sur le rôle de l'infirmier dans le circuit du médicament (règles de prescription, règles d'administration, réglementation du circuit des stupéfiants, iatrogénie et vigilances) et une troisième sur les médicaments utilisés dans les pathologies majeures (hypertension artérielle, Alzheimer, épilepsie, diabète, asthme, sida, dépression, etc.).

Nous nous sommes inspirés de nos enseignements et de notre expérience au sein des IFSI pour construire un ouvrage complet et simple à comprendre et à utiliser. Il était important pour nous que l'ouvrage soit conçu autour des pathologies. Ce parti-pris fait écho au retour des étudiants en IFSI qui nous disent que, trop souvent, ils n'arrivent pas à faire le lien entre leurs patients atteints de diverses pathologies et les classes médicamenteuses qu'on leur a enseignées.

Ainsi, les étudiants en IFSI et les professionnels en soins infirmiers pourront se servir de cet ouvrage comme un support de révision, un guide lors de leurs stages ou prises de fonction dans différents services de soins (gériatrie, médecine polyvalente, unités de soins intensifs, cardiologie, neurologie, réanimation, etc.), mais également comme un guide lors de la prise en charge de leurs patients qu'ils doivent accompagner (conseils de prise, surveillance des effets indésirables, éducation thérapeutique du patient, etc.).

Les points forts de l'ouvrage sont la double entrée à la fois par les pathologies mais aussi par les classes médicamenteuses ; ce qui permet au lecteur de retrouver les informations rapidement et de comprendre le lien entre une pathologie et un traitement. De plus, l'ouvrage regroupe un grand nombre de pathologies et de classes médicamenteuses tout en restant synthétique, ce qui permet aux étudiants en IFSI et aux professionnels en soins infirmiers de pouvoir approfondir leurs connaissances.

Mathilde Orfi-Dambrine
Pharmacien clinicien
Coordonnateur de l'ouvrage

Guide d'utilisation d'une fiche médicament

Classes médicamenteuses

Mycophénolate mofétil

☑ Médicaments disponibles

DCI	Spécialités	Forme galénique	Posologie et modalités d'administration
Mycophénolate mofétil	CELLCEPT®	Cp, gél.	A : 1 000 mg à 1 500 mg × 2/j
		Pâte pour sus. buv.	E > 2 ans : 600 mg/m ² × 2/j En dehors des repas
		Sol inj.	1 g × 2/j
Mycophénolate sodique	MYFORTIC®	Cp	A : 720 mg × 2/j

👉 Points de vigilance

- Surveillance de la NFS hebdomadaire le premier mois, puis toutes les 2 semaines pendant 2 mois, puis tous les mois.
- Examen régulier de la peau, éviter toute exposition solaire.
- Nombreuses interactions médicamenteuses à prendre en compte.

⚠ Surveillance des effets indésirables

Types de troubles	Effets indésirables
Troubles hématologiques	Leucopénie, thrombopénie, anémie
Troubles rénaux	Altération de la fonction rénale
Troubles neurologiques	Céphalées, vertiges, somnolence, insomnie
Troubles digestifs	Diarrhée, vomissements, douleurs abdominales
Autres	Syndrome pseudo-grippal : risque accru d'infection et de cancer

🚫 Situations contre-indiquées

- Grossesse, allaitement.
- Femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception hautement efficace.

Chapitre 28 • Rejet de greffe 427

Répartition de la posologie par prise

Toutes les formes disponibles pour les adapter au patient et connaître les alternatives

Recommandations pratiques : règles d'administration, précautions d'emploi, points de surveillance pendant le traitement

Effets indésirables les plus fréquents et/ou graves à surveiller

Situations cliniques qui contre-indiquent l'utilisation de ces médicaments de façon absolue ou relative ainsi que les contre-indications médicamenteuses

Partie 3

Liste des abréviations

A : adulte	CMV : cytomégalo­virus
AAP : antiagrégants plaquet­taires	Cp : comprimé
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens	Cp orodispers. : comprimé orodispersible
AIS : anti-inflammatoires stéroïdiens	Cp séc. : comprimé sécable
AOD : anticoagulant d'action directe	DEP : débit expiratoire de pointe
ARA II : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	DFG : débit de filtration glomérulaire
ATB : antibiotiques	E : enfant
ATCD : antécédents	EBV : Epstein-Barr virus
ATS : anti-thyroïdiens de synthèse	ECBU : examen cyto­bactériologique des urines
AVC : accident vasculaire cérébral	ECG : électrocardiogramme
AVK : antivitamines K	EEG : électroencéphalogramme
BAV : baisse de l'acuité visuelle (<i>en ophtalmologie</i>)	EFR : explorations fonctionnelles respiratoires
BAV : bloc auriculo-ventriculaire (<i>en cardiologie</i>)	EI : effet indésirable
BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive	ETT : échographie transthoracique
BU : bandelette urinaire	FA : fibrillation auriculaire
BZD : benzodiazépines	FC : fréquence cardiaque
Caps. : capsule	FSH : hormone folliculo-stimulante
Càs : cuillère à soupe	GAO : glaucome à angle ouvert
CI : contre-indications	Gél : gélule
CIVD : coagulation intravasculaire disséminée	GEU : grossesse extra-utérine
	GFA : glaucome par fermeture de l'angle

Gtte(s) : goutte(s)	LH : hormone lutéinisante
HA : humeur aqueuse	LP : libération prolongée
HBPM : héparine de bas poids moléculaire	MAPA : mesure automatisée de la pression artérielle
HGA : hypertension artérielle gravidique	MDS : médicament dérivé du sang
HNF : héparine non fractionnée	MHD : mesures hygiéno-diététiques
HBP : hypertrophie bénigne de la prostate	NFS : numération formule sanguine
HRP : hématorne rétroplacentaire	NNé : nouveau-né
HSV : Herpes simplex virus	NP : nutrition parentérale
HTA : hypertension artérielle	OP : œstroprogestatif
IC : insuffisance cardiaque	PA : pression artérielle
IDM : infarctus du myocarde	PAD : pression artérielle diastolique
IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion	PAS : pression artérielle systolique
IH : insuffisance hépatique	PCR : réaction en chaîne par polymérase (<i>polymerase chain reaction</i>)
IM : intramusculaire	PIO : pression intraoculaire
IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase	PO : <i>per os</i>
Inh. : inhalation	PPSB : concentré de complexe prothrombinique
INR : <i>International Normalized Ratio</i>	PR : polyarthrite rhumatoïde
IPP : inhibiteurs de la pompe à protons	PSA : <i>Prostate Specific Antigen</i>
IR : insuffisance rénale	PTG : prothèse totale de genou
ISRS : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	PTH : prothèse totale de hanche
IV : intraveineux	Pulv. : pulvérisation
j : jour	RCIU : retard de croissance intra-utérin
KCl : chlorure de potassium	RCP : résumé des caractéristiques du produit
KT : cathéter	RGO : reflux gastro-œsophagien

SA : semaines d'aménorrhée
Sac. : sachet
SC : sous-cutané
SCA : syndrome coronarien aigu
SNC : système nerveux central
SNG : sonde naso-gastrique
Sol. rect. : solution rectale
Suppo. : suppositoire
Susp. inj. : suspension injectable
Susp.buv. : suspension buvable
T° : température
TA : tension artérielle
TCA : temps de céphaline activée

TIH : thrombopénie induite par l'héparine
TP : taux de prothrombine
TUBA : troubles urinaires du bas appareil
UGD : ulcère gastro-duodénal
VEMS : volume expiratoire maximum par seconde
VHC : virus de l'hépatite C
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
VZV : virus zona varicelle

Sommaire

Partie 1 • Généralités autour du médicament

- Chapitre 1 • Définition du médicament 3
- Chapitre 2 • Conception du médicament 6
- Chapitre 3 • Recherche clinique 10
- Chapitre 4 • Autorisation de mise sur le marché (AMM)
des médicaments 15
- Chapitre 5 • Pharmacocinétique 21
- Chapitre 6 • Pharmacodynamie 27

Partie 2 • Infirmiers, au cœur des médicaments

- Chapitre 1 • Règles de prescription 33
- Chapitre 2 • Réglementation autour des médicaments stupéfiants 38
- Chapitre 3 • Le circuit du médicament en établissement de santé 44
- Chapitre 4 • Introgénie et vigilances 50

Partie 3 • Classes médicamenteuses utilisées dans les principales pathologies

- Sous-partie 1 • Cancérologie** 57
 - Chapitre 1 • Cancers et hémopathies malignes 58
 - Annexe • Gestion des effets indésirables 101
- Sous-partie 2 • Cardiologie** 113
 - Chapitre 2 • Hypertension artérielle 114
 - Chapitre 3 • Insuffisance coronarienne 139
 - Chapitre 4 • Insuffisance cardiaque 155
 - Chapitre 5 • Arythmie 169
- Sous-partie 3 • Douleur et inflammation** 185
 - Chapitre 6 • Douleur 186
 - Chapitre 7 • Inflammation 203
- Sous-partie 4 • Endocrinologie** 217
 - Chapitre 8 • Diabète 218
 - Chapitre 9 • Dysthyroïdies 237

• Chapitre 10 • Dyslipidémies	246
• Chapitre 11 • Troubles du métabolisme potassique	256
• Chapitre 12 • Troubles du métabolisme phosphocalcique	263
Sous-partie 5 • Gynécologie-obstétrique et contraception	279
• Chapitre 13 • Contraception hormonale	280
• Chapitre 14 • Grossesse extra-utérine	289
• Chapitre 15 • Menace d'accouchement prématuré	293
• Chapitre 16 • Hypertension artérielle gravidique	300
Sous-partie 6 • Hématologie	307
• Chapitre 17 • Risque thromboembolique	308
• Chapitre 18 • Cytopénies	326
Sous-partie 7 • Hépato-gastro-entérologie	339
• Chapitre 19 • Nausées et vomissements	340
• Chapitre 20 • Reflux gastro-œsophagien et ulcère gastro-duodéal	351
• Chapitre 21 • Constipation	361
• Chapitre 22 • Diarrhées	370
• Chapitre 23 • Météorisme	378
• Chapitre 24 • Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	382
• Chapitre 25 • Pancréatite	392
Sous-partie 8 • Immunologie et allergologie	397
• Chapitre 26 • Allergies	398
• Chapitre 27 • Dermatite atopique	410
• Chapitre 28 • Rejet de greffe	417
Sous-partie 9 • Infectiologie	429
• Chapitre 29 • Infections bactériennes	430
• Chapitre 30 • Tuberculose	462
• Chapitre 31 • Grippe	467
• Chapitre 32 • Infections herpétiques	472
• Chapitre 33 • VIH/Sida	479
• Chapitre 34 • Hépatites virales	496
• Chapitre 35 • Infections fongiques	511
• Chapitre 36 • Paludisme	525
• Chapitre 37 • Parasitoses digestives	535
• Chapitre 38 • Vaccination	545
Sous-partie 10 • Neurologie	551
• Chapitre 39 • Épilepsie	552
• Chapitre 40 • Maladie d'Alzheimer	579
• Chapitre 41 • Maladie de Parkinson	586
• Chapitre 42 • Sclérose en plaques	603
• Chapitre 43 • Migraines	619
• Chapitre 44 • Vertiges	636

Sous-partie 11 • Nutrition	643
• Chapitre 45 • Dénutrition	644
• Chapitre 46 • Syndrome de renutrition inappropriée	661
• Annexe 1 • Voies d'administration	670
• Annexe 2 • Complications liées à la voie d'administration	672
Sous-partie 12 • Ophtalmologie	675
• Chapitre 47 • Glaucomes	676
• Chapitre 48 • Dégénérescence maculaire liée à l'âge	686
• Chapitre 49 • Infections oculaires	691
• Chapitre 50 • Sécheresse oculaire	700
• Chapitre 51 • Mydriase et myosis	705
• Annexe • Bon usage des collyres et des pommades ophtalmiques	710
Sous-partie 13 • Pneumologie	713
• Chapitre 52 • Asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive	714
• Annexe • Les dispositifs d'inhalation et oxygénothérapie	730
• Chapitre 53 • Médicaments du sevrage tabagique	734
• Chapitre 54 • Toux	741
• Chapitre 55 • Médicaments de l'hypertension artérielle pulmonaire	747
Sous-partie 14 • Psychiatrie	757
• Chapitre 56 • Dépression	758
• Chapitre 57 • Troubles bipolaires	773
• Chapitre 58 • Psychoses	783
• Chapitre 59 • Anxiété	793
• Chapitre 60 • Insomnies	800
Sous-partie 15 • Rhumatologie	809
• Chapitre 61 • Ostéoporose	810
• Chapitre 62 • Goutte	820
• Chapitre 63 • Polyarthrite rhumatoïde	825
Sous-partie 16 • Urgence et réanimation	839
• Chapitre 64 • État de choc	840
• Chapitre 65 • Thrombolyse	854
• Chapitre 66 • Hémorragie iatrogène médicamenteuse	859
• Annexe • Principaux antidotes	866
Sous-partie 17 • Urologie	869
• Chapitre 67 • Hypertrophie bénigne de la prostate	870
• Chapitre 68 • Vessie instable	876

Partie 1

Généralités autour du **médicament**

1. Définition générale

« Toute substance ou composition qui est présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ; ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

Principaux articles du Code de la santé publique : **article L 5111-1 (définition générale)** et **article L 5121-1 (catégories de médicaments)**.

2. Spécialités industrielles et préparations

► Spécialités industrielles

Spécialité pharmaceutique (de référence)

« Tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un **conditionnement particulier** et caractérisé par une dénomination spéciale. »

Exemple :

- Doliprane® = **nom de spécialité** = dénomination spéciale (**propre à un pays**) ;
- paracétamol = **dénomination commune internationale** (DCI) (dénomination chimique **unique**).

Spécialité générique

« Spécialité générique d'une spécialité de référence, 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 ».

Substitution d'une spécialité pharmaceutique par une spécialité générique possible.

Exemple :

- spécialité de référence : Amlor® (amlodipine) ;
- générique : amlodipine Mylan® → **DCI + nom laboratoire**.

► Préparations

Préparations magistrales

« Tout médicament préparé **selon une prescription médicale** destinée à **un malade déterminé** en raison de l'**absence de spécialité pharmaceutique disponible** disposant d'une autorisation de mise sur le marché [...] ».

Délivrées sous la responsabilité d'un pharmacien (exerçant en pharmacie d'officine ou dans une pharmacie à usage intérieur) **de façon extemporanée**.

Préparations hospitalières

« Tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les **indications de la pharmacopée** et en conformité avec les bonnes pratiques [...] en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée disposant d'une autorisation de mise sur le marché par une pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé [...] »

Déclaration auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Préparation à l'avance possible

« Tout médicament **préparé en pharmacie**, inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé **directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie** ».

3. Autres types de médicaments

► Médicaments biologiques

Médicaments biologiques (de référence)

« Tout médicament dont la substance active est produite **à partir d'une source biologique ou en est extraite** et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et **biologiques** ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle ».

Biosimilaires

« Tout médicament biologique de **même composition qualitative et quantitative en substance active (SA)** et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence **mais** qui ne remplit pas les conditions prévues pour

être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées à la **variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication** et nécessitant que soient produites des **données précliniques et cliniques supplémentaires** dans les conditions déterminées par voie réglementaire ».

Interchangeabilité (non pas substitution) entre le médicament biologique de référence et un biosimilaire.

► Médicaments de thérapie génique

« Tout médicament autre que les spécialités pharmaceutiques et les médicaments fabriqués industriellement [...], servant à transférer du matériel génétique et **ne constituant pas en des cellules d'origine humaine ou animale.**

Préparation à l'avance et autorisation de l'ANSM pour une indication donnée.

► Médicaments dérivés du sang

« Tout médicament préparé industriellement à partir du sang ou de ses composants (exemple : plasma) ».

À RETENIR

- Deux articles du Code de la santé publique : **article L 5111-1 (définition générale)** et **article L 5121-1 (catégories de médicaments)**.
- Spécialité pharmaceutique = dénomination commune internationale + nom de spécialité.
- Spécialité générique = dénomination commune internationale (+ nom du laboratoire pharmaceutique).
- Préparation magistrale = préparation extemporanée pour un patient déterminé.
- Préparation hospitalière = préparation à l'avance pour un ou plusieurs patients déterminés.
- Nombreuses autres catégories de médicaments : médicaments biologiques, médicaments de thérapie innovante (thérapie génique par exemple), médicaments dérivés du sang, etc.

Forme galénique = substance active + excipient(s) + technologie.

Médicament = forme pharmaceutique + conditionnement.

1. Concevoir une substance active

Substance active = **principe actif** qui possède un **effet thérapeutique**, (pharmacologique, immunologique ou physiologique).

Différentes stratégies :

- le **criblage haut débit** : méthode d'investigation permettant **d'effectuer un tri** parmi des molécules (centaines de milliers) ;
- la **recherche rationnelle** : selon les connaissances de la pharmacologie et de la médecine ;
- l'**utilisation des effets secondaires** des substances actives déjà utilisées ;
- l'**utilisation** des médecines traditionnelles (ethnopharmacologie) ;
- l'**utilisation** des propriétés biologiques.

2. Concevoir des excipients

Excipient = substance **inactive** par elle-même, ajoutée au principe actif pour obtenir une forme pharmaceutique présentable, stable au cours du temps, efficace et pratique à administrer.

Propriétés des excipients :

- **innocuité** : **pas d'effet pharmacologique** ; **pas de toxicité** ; pas d'allergie ; pas de pouvoir irritant.

Cas particulier de l'« excipient à effet notoire » : tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients (risque d'intolérance).

- **inertie** :
 - › vis-à-vis des principes actifs ;
 - › vis-à-vis des matériaux de conditionnement.

3. Formes galéniques

► Formes parentérales (= injectables)

Propriétés : **stérilité, apyrogénicité, neutralité, isotonicité, limpidité.**

Différents types (et voies d'administration différentes) :

– **solutions** : **intramusculaire (IM), intraveineuse (IV), sous-cutanée (SC).**

Vérifier la limpidité de la solution avant administration ;

– **suspensions** : **IM, SC** (libération progressive du principe actif). Agiter avant administration ;

– **émulsions** : **IV.** Contrôler l'homogénéité avant administration ; ne rien ajouter ;
– **formes à libération prolongée** : **IM, SC.**

► Formes orales

Quelques exemples :

– **gélules** (ouverture possible) à différencier des capsules molles (enveloppe soudée) ;

– **comprimés** : nus, pelliculés, effervescents, à croquer/à sucer, oro-dispersibles, etc. ;

– **poudres orales** : solution ou suspension (reconstitution avec de l'eau) ;

– **solutions buvables** (limpides) ;

– **gouttes buvables** (concentration élevée, à diluer dans un peu d'eau) ;

– **sirops** (entre 45 % et 65 % de sucre).

► Autres formes galéniques (exemples)

Formes rectales

– Suppositoires (action locale ou systémique).

– Lavements (action locale uniquement).

Formes vaginales

– Ovules.

– Capsules vaginales.

Formes ophtalmiques (stériles)

– Collyres (unidoses, multidoses).

– Pommades ophtalmiques (multidoses).

Formes aériennes

Nombreux exemples dans le chapitre de Pneumologie, voir page 730.

Formes cutanées

Destinées à être appliquées sur la peau et/ou les muqueuses (peau propre et/ou plaie au préalable nettoyée).

Quelques exemples :

- **lotions** (liquide) ;
- **pommades** (pâteux, une seule phase) ;
- **crèmes** (pâteux, consistance molle, excipient émulsionné) ;
- **cérats** (pâteux, consistance ferme).

Pénétration des formes cutanées influencée par les paramètres suivants :

- **nature du principe actif** ;
- **concentration en principe actif** ;
- **excipients** (lipophiles/hydrophiles, etc.) ;
- **région d'application** ;
- **degré d'hydratation de la peau** : (sécheresse cutanée : absorption diminuée) ;
- **mode d'application** : simple étalement ou étalement accompagné d'une friction ; application en couches +/- épaisses ; temps de contact +/- long et répétition +/- fréquente ; application suivie ou non de la pose d'un bandage ou pansement ;
- **état de la peau** : variation en fonction de l'âge (jeune enfant, sujet âgé : absorption augmentée), de la pathologie, de la présence ou non de plaies (lésions cutanées : absorption augmentée).

4. Conditionnement

► Rôles

- **Contenir** le médicament.
- **Assurer la conservation.**
- **Faciliter l'utilisation.**
- **Permettre l'identification du médicament.**
- **Être compatible avec le contenu** (aucune action physique ou chimique susceptible d'altérer le contenu).

► Types de conditionnement

- **Conditionnement primaire** : directement **en contact** avec la forme galénique. Rôle essentiel = protection.
- **Conditionnement secondaire** : conditionnement primaire + notice + accessoires (pipette...).

À RETENIR

- Science relative à la conception d'un médicament = **la galénique**, science complexe en constante évolution. Assurer : la **meilleure cinétique d'action**, la **meilleure efficacité des médicaments** possible et la **meilleure observance du patient**.
- **Substance active** = **principe actif** qui possède un **effet thérapeutique**. Médicament = **une ou plusieurs** substances actives.
- **Excipient** = substance inactive, ajoutée au principe actif pour obtenir une forme médicamenteuse présentable, stable au cours du temps, efficace et pratique à administrer. Propriétés : **innocuité et inertie**.
- **Formes parentérales toutes stériles**.
- Formes non parentérales = utilisation des voies naturelles (orale, auriculaire, vaginale, etc.) → non stériles (sauf les formes ophtalmiques).
- Choix du conditionnement capital pour assurer la conservation du contenu et être compatible avec ce contenu.

1. Introduction : développement du médicament

- **Une seule molécule** développée (après plusieurs « candidats médicaments »).
- Dépôt du brevet = **20 ans d'exclusivité**.
- Fin du brevet : développement possible des médicaments génériques.
- Processus de développement **long (10/12 ans), coûteux et complexe**.
- **Haut risque d'échec** : arrêt prématuré du développement (balance bénéfice/risque défavorable) ; autorisation de mise sur le marché (AMM) incertaine.
- Contexte réglementaire **contraignant**.
- 3 grandes étapes : développement **préclinique, clinique** (= première administration chez l'homme), **post-AMM**.

2. Le développement préclinique

► Définition

Phase **avant** la première administration chez l'homme.

► Principes

Prérequis

- **Galéniques** : avoir un produit que l'on peut **mettre en forme pour l'administration** chez l'animal puis chez l'homme (développement pharmaceutique).
- **Chimiques** : stabilité et pureté du produit à démontrer.
- **Pharmacologiques** : nécessite des **manipulations cellulaires préalables**, *ex vivo* puis *in vivo* chez l'animal.

Étapes du développement préclinique

- **Études de pharmacodynamie** visant à évaluer l'effet de la molécule sur l'animal (notamment la validation du mécanisme d'action).
- **Études de pharmacocinétique** cherchant à vérifier l'effet de l'animal sur le

devenir de la molécule (absorption, diminution, métabolisme et excrétion).

– **Études toxicologiques pour s'assurer de la sécurité d'emploi du produit pour une utilisation chez l'homme qui étudient :**

- › **la toxicité aiguë** : une seule administration (par animal) à dose progressive. Recherche de la dose maximale sans effet toxique observé (NOAEL) ;
- › **la toxicité chronique** : 3 doses progressives (par animal) à durée de traitement variable. Observation de l'accumulation du médicament dans les tissus/organes ;
- › **la tératogénèse (fonctions de reproduction)**. Évaluer l'impact du produit sur la fertilité et sur la gestation (malformations) ;
- › **la cancérogénèse** avec des durées d'étude **très longues**. Détecter un éventuel pouvoir cancérogène du produit ;
- › **la mutagénèse** grâce au test d'**AMES** sur une bactérie. Détecter d'éventuelles modifications au niveau de l'ADN induites par le médicament.

– Fin du développement pré-clinique : dossier étudié par instance dédiée pour autorisation de poursuite du développement.

3. Le développement clinique

► Définition

Passage des tests chez l'homme = essais cliniques (ou thérapeutiques).

Objectif = apporter une **preuve scientifique en comparant le produit à un placebo ou à un médicament de référence** pour lequel l'activité et la sécurité ont été démontrées tout en s'assurant des **conditions de sécurité**.

Essai clinique décidé par un **promoteur (industriel ou non)**, réalisé par des médecins, les **investigateurs**. **Protocole écrit non modifiable après le début de l'étude.**

► Aspects réglementaires

Loi Jardé 2012, application depuis fin 2016 :

– « **Recherches impliquant la personne humaine** » (**RIPH**) qui comprend :

- › **la recherche interventionnelle (RI)** : intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle (**Exemple** : nouveau médicament),
- › **la recherche interventionnelle** qui ne comporte que des **risques** et des **contraintes minimales (RIRCM)**, dont la liste est fixée par arrêté du ministre

chargé de la santé,

- › **la recherche non interventionnelle (RNI)** : aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle ;
- passage de **toutes** les RIPH par un Comité de protection des personnes (CPP), **y compris les recherches « non interventionnelles »**.
- Demande d'autorisation d'un essai clinique (si recherche interventionnelle) : déclaration de l'essai clinique à l'instance dédiée puis obtention d'un avis favorable du CPP + autorisation par l'instance dédiée.
- Consentement éclairé de la personne participant à l'essai clinique obligatoire.

► Aspects méthodologiques

Protocole de l'essai clinique **précis, clair et détaillé** :

- **les modalités de sélection des patients : critères d'inclusion et d'exclusion** permettant d'avoir un recrutement « réaliste » et des groupes relativement **homogènes (comparaison statistique plus simple ; réduction de la variabilité de la réponse)** ;
- **le nombre suffisant de patients** (calcul préalable) ;
- **le choix de critères d'évaluation pertinents (critères cliniques car très significatifs). Un seul critère principal** (pertinent, utile, fiable, sensé, spécifique, reproductible) auquel s'ajoutent les **critères secondaires** nombreux et variés dans leur nature (tolérance, qualité de vie, etc.) ;
- **le plan expérimental qui permet de conclure** :
 - › **essai randomisé** : répartition au hasard des patients dans chacun des groupes de l'essai clinique,
 - › **essai contrôlé** : comparaison entre le groupe « nouveau médicament » et « groupe contrôle » (soit un placebo, soit un médicament de référence),
 - › **double aveugle** : groupe du patient non connu du médecin ni du patient ;
 - › part placebo de chaque médicament non négligeable → « effet placebo » évalué par une étude avec un groupe contrôle placebo ;
- **analyses statistiques** : en intention de traiter (prise en compte de tous les patients même ceux sortis d'étude par exemple) ; perprotocole (uniquement patients traités jusqu'au bout de l'essai).

► Trois grandes phases du développement clinique

Phase 1 : première administration chez l'homme

- Déterminer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du médicament.
- Déterminer la dose maximale tolérée.
- Pas de mesure de l'effet thérapeutique.
- Sujets « sains » (n = 10-100) (sauf en cancérologie).
- Dose unique puis doses répétées et en escalade de dose.
- Plusieurs voies d'administration utilisées (déterminer la forme galénique).

Phase 2

- Déterminer les effets pharmacologiques (IIa) pour la validation du concept.
- Déterminer l'intérêt thérapeutique (IIb) : **comparaison placebo**.
- **Déterminer la relation dose-effet**.
- **Déterminer la future posologie** (étude de recherche de dose).
- Déterminer la tolérance à court terme.
- Compléter les données de phase 1 et **décider de la forme galénique définitive**.
- Sujets sains ou malades (n = 10-100).
- Essais croisés (où les patients sont leurs propres témoins) ou parallèles (placebo).

Phase 3

- **Déterminer l'efficacité du traitement et la tolérance à long terme (essai pivot) afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM)**.
- Définir l'indication thérapeutique.
- Définir les critères de jugement.
- Définir la population cible.
- Définir la dose thérapeutique.
- Définir la durée optimale de traitement (en fonction de la pathologie).
- Sujets malades (n > 100 à 10 000 (ou plus)).

► Production du nouveau médicament

En parallèle de l'essai clinique, modalités de production du médicament à définir = qualité pharmaceutique.

4. Le post-AMM

- Après AMM délivrée par l'instance dédiée → évaluation en continu du risque médicamenteux = phase 4 = phase de « vraie-vie ».
- Études de pharmacovigilance (caractériser le mésusage, l'efficacité thérapeutique et le risque d'effets indésirables).

À RETENIR

- Recherche clinique = processus **long, coûteux et risqué**.
- Développement **préclinique = préalable indispensable** :
 - recours à des modèles *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* (animaux) ;
 - études pharmacodynamique, pharmacocinétique, de toxicité, de tératogénèse, de mutagenèse, de carcinogénèse, etc.
- Développement clinique = **très réglementé** :
 - apporter la **preuve scientifique de l'efficacité** du médicament et de sa sécurité ;
 - **4 étapes** :
 - phase 1 : première administration chez l'homme (tolérance pharmacocinétique),
 - phase 2 : efficacité pharmacologique,
 - phase 3 : efficacité thérapeutique = demande d'AMM,
 - phase 4 : post-AMM (pharmacovigilance).
- Obligation de définir le processus de production contrôlé (qualité pharmaceutique).
- **ANSM = rôle majeur à de nombreuses étapes de la recherche clinique.**

1. Qui délivre les AMM, quand et pourquoi ?

► Autorité compétente

- En France : **Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM)**.
- En Europe : **Agence européenne du médicament (EMA)**.

Commission d'AMM (= commission de l'ANSM)

- **Renouvelée tous les 3 ans, évaluation technique et scientifique** des données soumises par le fabricant.

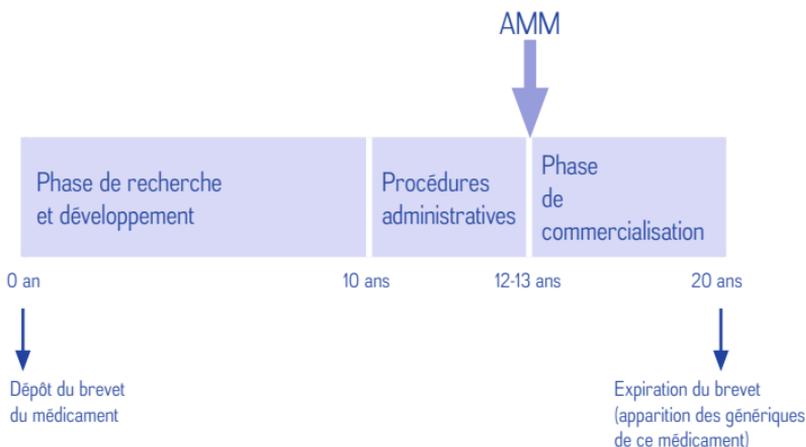
Composition : différents experts (avec déclaration de conflits d'intérêts éventuels) ; membres de droit (ex : directeur général de l'ANSM) mais aucun industriel.

► Motifs et moment de demande d'AMM

AMM délivrée à **un** titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement (= fabricant) pour qu'il puisse le commercialiser.

3 types de demandes :

- **médicaments « innovants »** :
 -) nouveau principe actif,
 -) nouvelle voie d'administration,
 -) nouveau dosage,
 -) nouvelle indication,
 -) nouvelle association à doses fixes,
 -) **n'ayant jamais reçu une AMM** dans le pays concerné par la demande ;
- **médicaments multisources (génériques)** ;
- **modification d'une AMM en vigueur** ;
- chronologie (voir page suivante) :



Remarque :

Possibilité de mise à disposition de certains médicaments avant leur commercialisation pour **une durée limitée** avec **un suivi particulier des patients**, à condition qu'ils soient destinés à traiter des **maladies graves ou rares** en **l'absence d'autre traitement reconnu** et prescrits par des médecins spécialistes.

2. Comment obtenir l'AMM ?

► Dossier d'AMM

Données relatives à la **qualité**, la **sécurité** et l'**efficacité** du médicament :

Qualité	Ensemble des données liées à la fabrication industrielle du médicament de la production des matières premières au produit fini, ainsi que les procédures de contrôle mises en place pour garantir une parfaite reproductibilité du procédé de fabrication.
Sécurité	Ensemble des données des études précliniques (comportement <i>in vivo</i> dans l'organisme non humain du médicament) : données de pharmacologie, de toxicologie, de pharmacocinétique, etc.
Efficacité	Ensemble des données des études cliniques menées sur l'homme sain et/ou malade afin de définir les conditions exactes de l'utilisation du médicament et d'établir le rapport bénéfice/risque qui doit être favorable (cf. chapitre 3 partie 1 page 10).

Autres données :

- libellé d'AMM : indication thérapeutique, modalités d'administration (doses, rythmes d'administration, durée de traitement, etc.), précautions d'emploi, contre-indications ;

- résumé des caractéristiques du produit (RCP) ;
- notice pour le patient (= essentiel des informations du RCP dans un vocabulaire plus accessible).

► Les différentes procédures

Selon les besoins en santé publique de chaque pays.

Type de procédure	Définition
Procédure centralisée	<p>Autorisation pour tous les pays membres de l'Union Européenne. Dépôt d'un dossier unique auprès de l'Agence européenne du médicament (EMA).</p> <p>Champ d'application obligatoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> · médicaments issus des biotechnologies ; · médicaments de thérapie innovante ; · médicaments indiqués dans le traitement du SIDA, du cancer, d'une maladie neurodégénérative, du diabète, des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires ainsi que des maladies virales ; · médicaments désignés comme des médicaments orphelins.
Procédure de reconnaissance mutuelle	<p>Obligatoire si le demandeur a déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché dans un État membre de l'Union Européenne (devient Etat membre de référence) Si autorisation initiale accordée dans l'État membre, étendue aux autres États membres de l'UE.</p>
Procédure décentralisée	<p>Utilisation lorsque le demandeur souhaite autoriser un médicament dans plus d'un État membre à condition que ce médicament ne soit pas déjà autorisé ; évaluation par un État choisi comme État membre de référence. Si l'autorisation est accordée, elle l'est dans les autres États membres en même temps.</p>
Procédure nationale	<p>De moins en moins utilisée : autorisations limitées au territoire national, essentiellement pour le maintien des AMM historiquement délivrées au niveau national.</p>

3. AMM : commercialisation du médicament ?

Une fois l'AMM obtenue, détermination du remboursement ou non par la Sécurité sociale et à quel prix → rôle de la **commission de la transparence** (commission spécialisée de la Haute autorité de santé (HAS)).

► Le Service médical rendu (SMR) du médicament

= valeur « intrinsèque » du médicament : son efficacité, ses effets indésirables, la gravité de l'affection auquel il est destiné, son intérêt pour la santé publique.

– Détermination du **taux de remboursement** fixé par l'**Union nationale des caisses d'Assurances maladie (UNCAM)** :

SMR majeur	Remboursé à 65 %
SMR modéré	Remboursé à 35 %
SMR faible	Remboursé à 15 %
SMR insuffisant	Non remboursé (0 %)

– Réévaluation tous les 5 ans avec déclassement possible suite à de nouvelles études par exemple.

– Remboursement à 100 % par la Sécurité sociale si médicaments luttant contre une affection longue durée (ALD) ou une maladie grave.

► L'Amélioration du service médical rendu (ASMR)

Évaluation **par rapport à d'autres médicaments** de la même classe thérapeutique déjà existants :

Niveau 1	Progrès thérapeutique majeur
Niveaux 2 et 3	Niveau 2 : amélioration importante de la balance bénéfique/risque
	Niveau 3 : amélioration modérée de la balance bénéfique/risque
Niveau 4	Amélioration mineure surtout sur le mode d'amélioration du traitement, une modalité d'administration qui améliore l'observance
Niveau 5	Pas d'amélioration par rapport au produit existant

– Fixation du prix des médicaments par négociation avec les industriels par le **Comité économique des produits de santé (CEPS)**.

4. Et après l'AMM ?

Évolution possible au cours du temps.

▸ Surveillance après la commercialisation

- Évaluation en permanence du rapport bénéfices/risques (effets indésirables connus ou nouvellement identifiés).
- Si risque pour la santé → décision de police sanitaire (restriction ou modification des indications).
- Mise en place de plans de gestion des risques (PGR) dès la mise sur le marché.

▸ Suspension (1 an) ou retrait

- Spécialité pharmaceutique nocive dans les conditions normales d'emploi.
- Défaut d'effet thérapeutique.
- Composition qualitative et quantitative différente de celle déclarée.
- Renseignements fournis erronés.
- Conditions prévues lors de la demande de mise sur le marché pas ou plus remplies.
- Étiquetage ou notice du médicament non conformes aux prescriptions générales ou spécifiques prévues.

▸ Extension d'AMM et génériques

- Possible en cas de nouvelles indications thérapeutiques.
- **Après expiration du brevet (au bout de 20 ans) : apparition possible des génériques** dont l'AMM est obligatoire.

▸ Renouvellement

Obligatoire au bout de 5 ans après l'enregistrement initial (selon données de pharmacovigilance).

▸ Caducité de l'AMM

- Pas de commercialisation dans les 3 ans suivant l'AMM.
- Pas de commercialisation pendant 3 ans consécutifs.

À RETENIR

- Autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par les autorités compétentes. En France, délivrée par l'ANSM, via la commission d'AMM.
- AMM obligatoire pour :
 - les médicaments « **innovants** » : nouveau principe actif, nouvelle voie d'administration, nouveau dosage, nouvelle indication, nouvelle association à doses fixes ;
 - les médicaments **génériques** ;
 - la modification d'une AMM en vigueur.
- Dossier d'AMM composé de données relatives à la **qualité**, la **sécurité** et l'**efficacité** du médicament.
- Différentes procédures de demande d'AMM :
 - la procédure **centralisée** (dans tous les pays membres de l'Union Européenne) obligatoire pour plusieurs catégories de médicaments ;
 - les procédures de **reconnaissance mutuelle et décentralisée** ;
 - la procédure **nationale**.
- Avant commercialisation → **évaluation du médicament par la commission de la transparence** (HAS) avec le **Service médical rendu** (SMR) pour fixer le taux de remboursement du médicament et **Amélioration du service médical rendu** (ASMR) pour fixer le prix des médicaments.
- Évolution au cours du temps avec notamment une **surveillance après la commercialisation** (évaluation du rapport bénéfice/risque en continu).

1. Introduction

Objectifs :

- connaître **le sort/le devenir** du médicament (principe actif) dans l'organisme humain dans les différents compartiments : **vasculaire, extracellulaire, intracellulaire** ;
- mesurer les **effets de l'organisme sur le médicament** ;
- tracer l'**évolution des concentrations sanguines** en principe actif **en fonction du temps** ;
- déterminer les **paramètres pharmacocinétique** du médicament.

Quatre grandes phases de pharmacocinétique :

- **A : absorption** (résorption) ;
- **D : distribution** (diffusion) ;
- **M : métabolisation** (biotransformation) ;
- **E : élimination** (excrétion) de l'organisme.

Grande **variabilité interindividuelle** (Exemple : patient insuffisant rénal) et grande variabilité selon la voie d'administration.

2. Phase d'absorption

► Définition

Passage du médicament (principe actif) inchangé du site d'administration vers la circulation générale (sang).

► Notion de barrière à franchir

Barrière différente selon la voie d'administration.

Exception pour la voie IV : pas de barrière à franchir (100 % de la dose administrée se retrouve dans la circulation générale) donc **pas de phase d'absorption**.

► Passage du principe actif vers la circulation sanguine

Deux principaux mécanismes de diffusion au travers des membranes :

- la **diffusion simple ou passive** (la plus souvent utilisée) selon le gradient de concentration, pas d'énergie requise, non spécifique, non saturable, non compétitif.
- le **transport actif : indépendant du gradient de concentration, besoin d'énergie, saturable, sélectif (compétitif)**.

► Possible dégradation par le milieu gastro-intestinal

Dégradation possible par différents phénomènes dont le plus important est l'**effet de premier passage hépatique** (dégradation du principe actif qui peut rendre la voie orale impossible).

► Paramètres pharmacocinétiques

Tlag

Temps de retard entre le **moment de l'administration** et le **début de l'observation de l'effet** (voir orale).

ASC

Aire sous la courbe (ASC ou SSC/AUC), estimation de la quantité de principe actif (PA) dans la circulation pendant un temps donné (unité : mg/L. h).

Augmentation de l'ASC = augmentation de l'exposition de l'organisme au PA.

Biodisponibilité F

Fraction de la dose administrée de principe qui atteint la circulation générale.

Paramètres de variation :

- la **voie d'administration** ;
- les facteurs liés au patient (âge, troubles du transit, interaction médicamenteuse, etc.) ;
- les facteurs liés au médicament (forme galénique, stabilité en milieu acide, concentration, etc.).

Biodisponibilité absolue (F')

Biodisponibilité du médicament par voie orale (par rapport à la voie intraveineuse).

Notion obligatoire pour tout nouveau médicament.

3. Phase de distribution

► Définition

Passage du principe actif de la circulation générale (sang) vers son site d'action (tissus, organes, cellules, etc.).

► Distribution plasmatique

Équilibre constant entre **forme liée (inactive)** et **forme libre (active)** :

- **forme liée** à une protéine plasmatique (Exemple : albumine) de manière **réversible**, **saturable** ;
- **forme libre** : **pharmacologiquement active**.

► Distribution (ou diffusion) tissulaire

Répartition du principe actif dans les tissus et les organes. Prérequis : **passage des membranes tissulaires** selon différents facteurs (comme les caractères physico-chimiques du médicament par exemple).

► Paramètres pharmacocinétiques

Fixation aux protéines plasmatiques (f)

- Influence de différents facteurs notamment de variations physiopathologiques (âge, grossesse, dénutrition, etc.).

Lorsque le médicament est fortement lié aux protéines (soit $f > 90\%$), risque de :

- **surdosage (toxicité)** si augmentation de la forme libre ;
- **sous-dosage (inefficacité)** si diminution de la forme libre.

Volume de distribution Vd

Exprimé en L ou en L/kg (par rapport au poids du patient) = capacité d'un médicament à diffuser dans l'organisme (rapidité, intensité) = volume **apparent de distribution**, volume **théorique** de fluide organique dans lequel le principe actif devrait être dissous pour obtenir une concentration identique à celle du plasma.

Paramètres de variation :

- facteurs liés au principe actif ;
- facteurs liés au patient (obésité, personnes âgées, grossesse, dénutrition, grands brûlés, etc.).

4. Phase de métabolisation

► Définitions

Transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés (métabolites) :

- métabolite **inactif** (inactivation) ;
- métabolite **actif (prodrogue)** ;
- métabolite **toxique** (ex. : 8 g de paracétamol en 1 journée).

Parfois pas de biotransformation (**éliminé sous forme inchangée**).

Nombreuses **réactions de biotransformations** enzymatiques pour permettre l'élimination du médicament.

- Foie = principal organe impliqué (= métabolisme hépatique).

► Réactions de phase I (fonctionnalisation)

- Enzymes concernés : **mono-oxygénases à cytochromes P450** (CYP) avec **nombreuses iso-enzymes** ≠ (CYP 3A4, 2D6, 1A2, 2C9, 2C19, etc.) → activité variable d'un individu à l'autre = **polymorphisme génétique**.
- Métabolisme possible par un ou plusieurs CYP +/- inhibition ou induction d'autres CYP → risque d'interactions médicamenteuses.

► Réactions de phase II (conjugaison)

- **Étape finale avant élimination** de l'organisme.
- Enzymes concernés = **transférases** spécifiques.

► Paramètres de variation

- Facteurs liés au patient (âge, insuffisance hépatique, polymorphisme génétique, etc.).
- Interactions médicamenteuses (induction/inhibition des CYP 450).
- Alimentation (alcool, jus de pamplemousse).

5. Phase d'élimination

► Définition

Excrétion du principe actif hors de l'organisme pour éviter tout risque d'accumulation et d'effets toxiques.

- Début de l'élimination dès la phase d'absorption.
- 2 voies principales : **rénale** (urinaire) +++ et hépatique (biliaire puis fécale).

► Élimination rénale

Élimination des molécules hydrosolubles sous forme inchangée et/ou métabolites (actifs, inactifs, toxiques, conjugués) essentiellement par filtration glomérulaire.

► Élimination biliaire

Élimination des molécules non éliminées par le rein en raison d'une taille trop importante, d'un poids moléculaire élevé, d'une molécule liposoluble.

► Autres voies d'élimination annexes

Négligeables : pulmonaire, sudorale, salivaire, lait maternel ou cheveux.

► Facteurs influençant l'élimination

- Facteurs liés au patient (insuffisance rénale, déshydratation, âge, etc.).
- Interactions médicamenteuses.

► Paramètres pharmacocinétiques

Clairance plasmatique totale Cl_t

Volume de plasma totalement épuré du principe actif par unité de temps (mL/min, L/H) = débit.

Temps de demi-vie d'élimination T_½

Temps nécessaire pour que **la concentration plasmatique du principe actif soit réduite de moitié**.

97 % du principe actif est éliminé au bout de 5 T_½.

Augmentation du T_½ = risque d'accumulation (et d'effets indésirables).

État d'équilibre obtenu après **5 fois le T_½ (efficacité d'un traitement)**.

À RETENIR

- Pharmacocinétique = connaître **le sort/le devenir** du médicament (principe actif) dans l'organisme humain, c'est-à-dire mesurer les **effets de l'organisme sur le médicament** à l'aide des paramètres pharmacocinétiques.
- **Quatre grandes phases** :
 - **A : absorption** (résorption) ;
 - **D : distribution** (diffusion) ;
 - **M : métabolisation** (biotransformation) ;
 - **E : élimination** (excrétion) de l'organisme.
- **Grande variabilité interindividuelle et grande variabilité selon les voies d'administration. Choix de la voie d'administration selon les propriétés physico-chimiques du principe actif, la cible à atteindre, c'est-à-dire l'effet topique (local) ou systémique, la rapidité et la durée de l'effet souhaité.**
- Paramètres de variation pharmacocinétiques à prendre en compte pour une éventuelle adaptation posologique du médicament.

1. Introduction

Objectifs :

- connaître la **nature, l'intensité de l'action du médicament** (mécanisme d'action, quantification de l'effet) ;
- mesurer les **effets du médicament sur l'organisme** ;
- étudier la **relation dose-effet** ;
- étudier l'**effet thérapeutique recherché et effets indésirables potentiels** pour permettre l'évaluation du **rapport bénéfice/risque** de la molécule.

2. Mécanismes d'action des médicaments

▶ Action physico-chimique (non spécifique)

Exemple : laxatifs osmotiques : augmentation du volume du contenu colique.

▶ Action substitutive

Remplacement d'une substance endogène nécessaire à l'organisme.

Exemple : insuline lorsque le diabète est insulino-dépendant.

▶ Action au niveau de l'ADN de la cellule

Exemple : blocage de la réplication de l'ADN des cellules tumorales.

▶ Action au niveau des récepteurs

Cible principale des médicaments qui prennent le rôle de ligand afin d'entraîner une réponse cellulaire (via un système de transduction).

Exemple : récepteurs à la sérotonine 5HT3 cible de médicaments anti-vomitifs utilisés dans les vomissements induits par la chimiothérapie.

► Action sur le transport ionique

Interactions avec les systèmes de transport ionique transmembranaires.

Exemple : anti-rythmiques inhibant les canaux sodium voltage-dépendants en cas de tachycardie.

► Action au niveau des enzymes

Blocage de l'enzyme par un inhibiteur enzymatique.

Exemple : inhibition de l'HMG-CoA réductase, enzyme indispensable à la synthèse du cholestérol (statines).

► Action au niveau des bactéries/virus/parasites/levures

Inhibition de synthèse d'un constituant indispensable à leur survie ou à leur développement.

Exemple : inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne (bêtalactamines).

3. Paramètres pharmacodynamiques

► Définitions

- Action du médicament sur une (ou plusieurs) cible(s) → effet et réponse pharmacologique.
- Quantification de cette réponse :
 - › **affinité** (plus ou moins grande capacité qu'a le médicament à agir sur sa cible) via la constance d'affinité ;
 - › **activité intrinsèque** (nature de la réponse qu'induit le médicament lorsqu'il interagit avec sa cible) via la notion de « dose-réponse ».

► Affinité

- Affinité du médicament pour son récepteur définie par la constance d'affinité K_d .
- K_d = concentration en médicament nécessaire pour occuper 50 % des récepteurs.
- K_d faible = affinité élevée.
- Affinité possible d'un médicament pour plusieurs récepteurs = effets pléiotropes.

► **Activité intrinsèque**

Capacité du ligand à produire un effet plus ou moins important en se liant au récepteur :

- **agoniste entier** : réponse 100 % = activité intrinsèque = 1 ;
- **agoniste partiel** : réponse entre 0 et 100 % = activité intrinsèque > 0 et < 1 ;
- **antagoniste** : pas de réponse = activité intrinsèque = 0.

Si association d'un agoniste partiel à un agoniste entier → agoniste partiel = antagoniste.

► **Autres paramètres**

Zone thérapeutique = différence entre la concentration efficace et la concentration toxique :

- si on est $<$ à la concentration efficace, il y a un risque d'inefficacité ;
- si on est $>$ à la concentration toxique, il existe un risque accru de toxicité.

Médicaments à marge thérapeutique étroite = médicaments dont la concentration minimale toxique est proche de la concentration minimale efficace. Nécessité d'assurer un suivi thérapeutique (**Exemple** : suivi des concentrations plasmatiques).

► **Variations pharmacodynamiques**

Modifications d'efficacité ou de durée d'action → répercussions cliniques avec recommandations de prescription (précautions d'emploi, mises en garde, contre-indications, etc.).

- **la sensibilité réceptorielle** (**Exemple** : nombre de récepteurs variable d'un individu à l'autre) ;
- **la tolérance** : diminution de l'effet pharmacologique d'un médicament lors de l'administration répétée de doses identiques de médicament ;
- **la dépendance** : usage répété, compulsif d'un médicament (ou d'une substance non médicamenteuse) pour le bien-être qu'il procure ou pour éviter les effets désagréables lors de son arrêt (syndrome de sevrage) ;
- **l'alimentation** : certains aliments diminuent ou augmentent l'activité des médicaments (**Exemple** : aliments riches en vitamine K avec les anti-vitaminiques K) ;
- **l'âge** : exemple chez l'enfant car immaturité de l'organe cible et donc nombre de récepteurs variable ;
- **les états pathologiques** (**Exemple** : insuffisance cardiaque) ;
- **les interactions médicamenteuses**.

À RETENIR

- Pharmacodynamie = connaître la **nature, l'intensité de l'action du médicament** (mécanisme d'action, quantification de l'effet) et les **effets du médicament sur l'organisme** (sur l'organe, le tissu, la cellule, etc.).
- Pharmacodynamie = étude de la **relation dose-effet**.
- **Nombreux mécanismes d'action différents en jeu car multitude de cibles** (nombreux mécanismes d'action différents en jeu).
- **Affinité = force d'attraction** du médicament avec sa cible (plus ou moins grande capacité qu'a le médicament à agir sur sa cible).
- Activité intrinsèque = nature de la réponse qu'induit le médicament lorsqu'il interagit avec sa cible = **notion de « dose-réponse »**.
- **Affinité identique possible entre un agoniste et un antagoniste mais qualité de la réponse (activité intrinsèque) différente :**
 - **agoniste entier** : réponse 100 % = activité intrinsèque = 1 ;
 - **agoniste partiel** : réponse entre 0 et 100 % = activité intrinsèque > 0 et < 1 ;
 - **antagoniste** : pas de réponse = activité intrinsèque = 0.
- **Zone thérapeutique** = différence entre la concentration efficace et la concentration toxique.
- **Médicaments à marge thérapeutique étroite** = médicaments dont la concentration minimale toxique est proche de la concentration minimale efficace. **Suivi thérapeutique rapproché nécessaire**.
- Grande variabilité **inter- et intra-individuelle** en pharmacodynamique : âge, nombre de récepteurs, états pathologiques, associations médicamenteuses.

Partie 2

Infirmiers, au cœur des médicaments

1. Introduction

- Prescription = acte médical **écrit** dédié à un **patient spécifique** sous la **responsabilité** civile et pénale du prescripteur.
- Prescription médicale concernant des **médicaments**, mais également des **examens radiologiques, biologiques**, des **traitements physiques et des actes de kinésithérapie**, ainsi que des **cures thermales** ou des **règles d'hygiène et de diététique**.

2. Prescripteurs

Médecins, chirurgiens et psychiatres.

Délégation possible aux internes en médecine, en chirurgie et en psychiatrie mais sous responsabilité du praticien.

Autres professionnels de santé ayant un droit de prescription limitée :

- les **chirurgiens-dentistes** ;
- les **sages-femmes** : femme qui vient d'accoucher et également le nouveau-né jusqu'à 28 jours ;
- les **directeurs de laboratoire d'analyses de biologie médicale** ;
- les **pédicures-podologue** ;
- les **infirmiers** (évolution à prévoir avec les pratiques avancées).

3. Ordonnance

Prescription **écrite** (sur une ordonnance), **datée et signée**.

Éléments présents sur l'ordonnance :

- l'identification du prescripteur, sa qualification, son titre, sa spécialité, son numéro RPPS ;
- la date ;

- l'identification précise du patient : nom, prénom, sexe et âge (taille, poids, surface corporelle en fonction de la prescription) ;
- l'identification du (ou des) médicament(s) ;
- la posologie et le mode d'administration (recommandations de prises) ;
- la durée de traitement pour chaque médicament prescrit et le nombre d'unités de conditionnement ;
- éventuellement le nombre de renouvellements de la prescription ;
- la signature du prescripteur.

Quelques cas particuliers peuvent se présenter :

- **refus des génériques** : écrire « non substituable... » devant le médicament prescrit. **Sinon le pharmacien a le droit de substituer un médicament princeps par un médicament générique du même groupe ;**
- **dépassement de posologies** : écrire : « je dis... » avec la posologie en toutes lettres ;
- **hors AMM** : toujours possible notamment dans le cas de maladies rares. Engagement de la responsabilité du médecin ; médicament non remboursé par la Sécurité sociale.
- recommandation de rédaction de la prescription en DCI (dénomination commune internationale) pour limiter le risque de confusion.

Rôle du pharmacien :

- vérifier la conformité de la prescription (contrôle réglementaire, technique [fausses ordonnances, etc.], scientifique) ;
- délivrer pour la durée réglementaire ;
- conseiller le patient (favorise l'observance) ;
- exercer son droit de substitution (générique).

4. Délivrance des médicaments

Deux grands types de médicaments :

- les médicaments à prescription médicale facultative : disponibles sans ordonnance et non remboursables (hors-liste). Remboursement possible pour certains si prescrits sur ordonnance (exemple : paracétamol) ;

– les médicaments inscrits sur une liste : disponibles avec une ordonnance uniquement. Trois listes existantes :

- › **liste I et liste II** : médicaments susceptibles de présenter directement ou indirectement un danger pour la santé ou nécessitant une surveillance médicale,
- › **stupéfiants** (voir chapitre 2 page 38).

– Modalités de délivrance :

Liste	Ordonnance	Durée de prescription	Quantité délivrée
I	Ordonnance simple* Non renouvelable sauf mention contraire	Maximum 12 mois**	Par fraction de 28 jours sauf maladies chroniques et contraceptifs (90 jours)
II	Ordonnance simple* Renouvelable sauf mention contraire	Limitée à 12 mois	Par fraction de 28 jours
Stupéfiants	Ordonnance sécurisée obligatoire	De 7 à 28 jours	De 7 à 28 jours

*Ordonnance devant être présentée dans les 3 mois suivant sa rédaction.
 ** Durée de prescription limitée :
hypnotiques (liste I) : **4 semaines**, non renouvelable ;
anxiolytiques (liste I) : 4 semaines, renouvelable deux fois (**12 semaines**).

5. Conditions particulières de prescription

▶ Médicaments utilisés dans les affections longue durée (ALD)

- Maladies chroniques (exemple : le diabète).
- Prise en charge à hauteur de 100 % par la Sécurité sociale
- Ordonnances bi-zones : zone supérieure en rapport avec l'ALD.

▶ Médicaments dits d'exception

- Prescription restreinte.
- Médicaments coûteux et indications précises (remboursement limité).
- Ordonnance avec **3 zones** (une pour le patient ; une pour le spécialiste ; une pour le pharmacien) et **4 volets** (un pour le patient ; deux pour la Sécurité sociale, un pour le pharmacien).

► **Médicaments à prescription restreinte**

Médicaments réservés à l'usage hospitalier (réserve hospitalière = RH)

- Administration uniquement au cours d'une hospitalisation (HAD possible).
- Dispensation par la pharmacie à usage intérieur.
- Médicaments non rétrocédables.

Médicaments à prescription hospitalière (PH)

- Prescription hospitalière (diagnostic maladies rares, suivi des maladies pour lesquels les médicaments ont une indication précise).
- Dispensation en ville possible.

Médicaments à prescription initiale hospitalière (PIH)

- Prescription en ville uniquement en renouvellement d'ordonnance initiale hospitalière (pas de modification).
- Dispensation uniquement après vérification de la validité de l'ordonnance initiale hospitalière (valable 1 an).

Médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS)

Dédiés à des **pathologies complexes** : prescription **ambulatoire**.

Médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

- Prescription uniquement si tous les examens (fixés par l'ANSM) ont été réalisés.
- Médicaments ayant des effets indésirables graves (surveillance de la balance bénéfice/risque).

► **Médicaments dérivés du sang (MDS)**

Traçabilité de la dispensation et de l'administration obligatoire.

► **Médicaments d'accès précoce**

Médicaments répondant à un besoin thérapeutique non couvert, susceptibles d'être innovants et pour lesquels le laboratoire s'engage à déposer une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou de demande de remboursement.

► Médicaments d'accès compassionnel

Médicaments non nécessairement innovants qui ne sont initialement pas destinés à obtenir une AMM mais qui répondent de façon satisfaisante à un besoin thérapeutique non couvert.

À RETENIR

- Prescription = acte médical écrit, (pas de prescription orale), daté, signé et dédié à un **patient spécifique** sous la **responsabilité** du prescripteur (**médecins, chirurgiens et psychiatres essentiellement**).
- Ordonnance **claire, intelligible et sans ambiguïté possible** :
 - pour le patient : risque d'incompréhension ce qui signifie une action thérapeutique inefficace, une inobservance, des effets indésirables par mésusage ;
 - pour les pharmaciens : risque d'erreurs de dispensation ;
 - pour les IDE : risque d'erreurs d'administration.
- **Rédaction de la prescription en DCI pour limiter le risque de confusion.**
- Médicaments à **prescription médicale facultative** disponibles sans ordonnance et non remboursables (hors liste).
- Médicaments **inscrits sur une liste** disponibles avec une ordonnance uniquement :
 - **liste 1** : médicament non renouvelable sauf si mention contraire, pour une durée maximale d'un an, délivré par fractions de 28 jours (90 jours dans certains cas) ;
 - **liste 2** : médicament renouvelable sauf si mention contraire, pour une durée maximale d'un an, délivré par fractions de 28 jours ;
 - **liste des stupéfiants** : ordonnance sécurisée obligatoire, pour une durée de 7 à 28 jours maximum, délivré par fractions de 7 à 28 jours.
- Validité de la prescription : **3 mois après sa rédaction (pour les listes I et II)**.
- Existence de nombreux médicaments à conditions particulières de prescription.

1. Définitions

Stupéfiant = substance, médicamenteuse ou non, dont l'action sédatrice, analgésique, narcotique et/ou euphorisante provoque à la longue une accoutumance et une pharmacodépendance → risque de toxicomanie.

Pharmacodépendance = ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la (ou les) substance (s) en cause et leur recherche permanente.

Avec les stupéfiants, risques :

- **d'abus** : utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives ou non, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique ;
- de **mésusage** : utilisation non-conforme aux conditions d'utilisation recommandées ;
- d'**usage détourné d'un médicament** : utilisation volontaire d'un médicament à des fins récréatives, frauduleuses, lucratives (revente), délictuelles ou criminelles. → **réglementation très stricte** avec des règles particulières.

2. Prescription des stupéfiants

► Ordonnance sécurisée

Sur une **ordonnance sécurisée** ; données obligatoires :

- l'identification du prescripteur ;
- la date de rédaction de l'ordonnance ;
- l'identification du patient et son âge ;
- la dénomination du médicament ;
- **en toutes lettres** : le nombre d'unités par prise, le nombre de prises, le dosage ;

- la durée du traitement ;
 - la signature du prescripteur juste sous la dernière ligne de prescription ;
 - le numéro d'identification du lot d'ordonnances (pour éviter le vol d'ordonnances) ;
 - le nombre de spécialités prescrites en chiffre à l'intérieur du carré pré-imprimé.
- Remarque* : pour certaines spécialités (exemple : méthadone), obligation d'indiquer (sur l'ordonnance) le nom du pharmacien chargé de la délivrance.

► Valabilité de la prescription

Durée de traitement de 28 jours maximum.

Durée réduite en cas de :

- **formes injectables** sans système actif pour perfusion de morphine, fentanyl, sufentanil, rémifentanyl, oxycodone : 7 jours ;
- méthadone sous forme sirop : 14 jours (28 jours pour la forme gélule).

Fractionnement de la délivrance de certains stupéfiants par 7 ou 14 jours.

Renouvellement interdit.

Validité de l'ordonnance effective :

- **3 jours** après la date de rédaction (ou suivant la fin de la fraction précédente) ;
- au-delà de ce délai, délivrance uniquement de la durée restante ;
- obligation de déconditionner la spécialité pour ne délivrer que le nombre exact d'unités thérapeutiques prescrites ;
- aucun chevauchement entre deux ordonnances (pas de délivrance tant que la première période n'est pas finie) sauf en cas de mention expresse portée sur l'ordonnance. En cas de changement de prescription (médicament, dosage, posologie), la nouvelle ordonnance ne sera délivrée qu'en cas de retours des médicaments stupéfiants non utilisés.

3. Dispensation

► Généralités

- Enregistrements réalisés sur **ordonnanciers** papiers ou informatisés (conservation **pendant 10 ans**) ne permettent aucune modification des données après enregistrement (numéro d'ordre, date de délivrance, nom de spécialité délivrée, quantité délivrée en unités de prise).

- Chaque enregistrement = **numéro d'ordre** (différent pour chaque médicament dispensé), reporté sur l'ordonnance lors de la dispensation et sur les conditionnements (boîtes de médicaments).
- Conservation de la copie d'ordonnance **pendant 3 ans**.

► Particularités à l'hôpital

2 modes de dispensation différents :

- les **renouvellements de dotation** ;
- les **demandes nominatives**.

Renouvellement de dotation

- Dotation déterminée entre la pharmacie et le médecin responsable de l'unité et réévaluée régulièrement (1 fois/an).
- Dispensation par la pharmacie après contrôle de l'adéquation entre quantités demandées et administrées.
- Pas besoin d'ordonnance pour dispenser mais d'un **état récapitulatif d'administration des stupéfiants : une feuille par médicament et par dosage !**

Sur lesquelles apparaissent les mentions suivantes :

- › le nom de l'établissement ;
 - › la désignation du service ;
 - › la date et l'heure d'administration ;
 - › le nom et le prénom du malade ;
 - › la dénomination du médicament et sa forme pharmaceutique ;
 - › la dose administrée ;
 - › l'identification du prescripteur ;
 - › l'identification et la signature de la personne ayant réalisée l'administration.
- Fournir un **bordereau de renouvellement de dotation** (récapitulatif des quantités demandées).

Dispensation nominative

- Valable à la suite d'une prescription manuscrite sur carnet à souche (complétée comme une ordonnance sécurisée, en toutes lettres, etc.) ou suite à une prescription informatique.
- Pas de renouvellement.
- Nouvelle dispensation pour le patient avec état récapitulatif d'administration des stupéfiants au patient : une feuille nominative par médicament et par dosage.

- Pour renouveler une dispensation nominative, il est nécessaire de faire une nouvelle ordonnance ainsi que l'état récapitulatif d'administration des stupéfiants au patient : une feuille nominative par médicament et par dosage.
- Aucun chevauchement possible (si modification de posologie, le service doit retourner les médicaments non utilisés).

4. Acheminement, administration et traçabilité dans les services de soins

► Acheminement des stupéfiants et détention dans les services de soins

- Dans un **contenant spécifique et sécurisé** (le « coffre à toxiques »), réception du « coffre » par **cadre de santé ou IDE** référent → contrôle la conformité des quantités trouvées dans le coffre avec les quantités dispensées.
- Rangement dans un **tiroir** ou un **coffre** banalisé, **fermant à clés** (ou avec une autre fermeture) placé dans une **armoire ou local également fermé à clé** (ou autre fermeture sécurisée).
- Stupéfiants rangés à part des autres médicaments.

► Administration et traçabilité

Obligation de traçabilité de toutes les administrations dans le dossier du patient et sur l'état récapitulatif d'administration des stupéfiants (dotation et nominatif).

Quelques recommandations pour limiter les erreurs de traçabilité :

- en cas d'erreur d'écriture, rayer la ligne proprement et réécrire en dessous ;
- remplir un état récapitulatif par médicament et par dosage ;
- nombres écrits en toutes lettres ;
- en cas d'ampoule cassée ou gélule tombée, les « rendre » à la pharmacie et le noter sur l'état récapitulatif ;
- en cas de non administration, prévenir le médecin et le noter dans le dossier du patient ;
- en cas de dépannage entre services, traçabilité de l'administration sur le récapitulatif du service **prêteur** ;
- **archivage et conservation des documents** : pendant 3 ans.

5. Gestion de stocks de stupéfiants et retour

► **Recommandations pour la gestion des stocks**

- Prévoir des périodicités minimales de renouvellement des dotations (1 fois/semaine, 2 fois/semaine, etc.).
- Contrôle des stocks nécessaire au moins 1 fois/semaine (certains services gros consommateurs le font tous les jours). **En cas d'erreur de comptabilité : prévenir le cadre de santé qui adressera un rapport au pharmacien si l'erreur n'est pas identifiée.**
- **En cas de vol ou disparition**, faire une **déclaration sans délai** aux autorités de police, à l'ARS et à l'ANSM.
- Demande de renouvellement de dotation si moins de 2/3 de la dotation, éviter les demandes de renouvellements trop fréquents.
- Pas de renouvellement de dotation possible les weekends et jours fériés.
- **Patchs usagés à conserver dans le système de récupération.**
- Suivi des périmés identique à celui des autres médicaments.

► **Retour des stupéfiants**

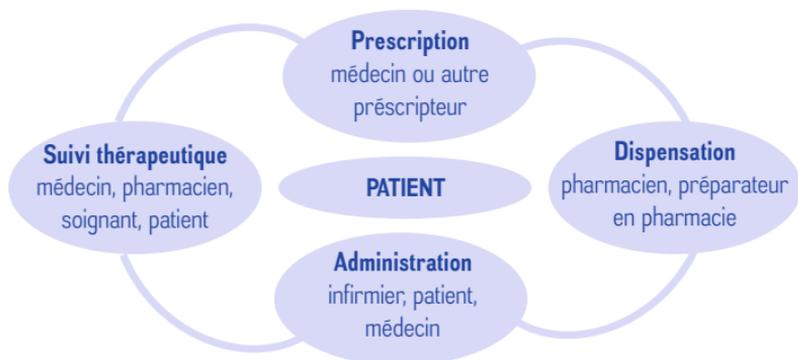
- **Obligatoire** (à la pharmacie). Pas de destruction dans le service (ou au domicile du patient).
- Traitements personnels retournés à la pharmacie d'officine ou à la PUI pour être détruits. Si prescription toujours valable, stockage des médicaments stupéfiants personnels du patient dans le local sécurisé dédié aux stupéfiants à rendre au patient à la sortie après accord du médecin.
- Retour des médicaments périmés à la pharmacie pour destruction.

À RETENIR

- Circuit des stupéfiants = **réglementation très stricte**.
- Prescription sur **ordonnance sécurisée** (en ville) avec **en toutes lettres** : nombre d'unités par prise, nombre de prises, dosage.
- Prescription valable pour une durée de **7 à 28 jours maximum**.
- **Pas de renouvellement possible**.
- **Chevauchements de prescription interdits**.
- **Fractionnement** de la dispensation pour certaines spécialités sauf mention contraire du prescripteur.
- Enregistrements des dispensations sur ordonnanciers conservés 10 ans → **numéro d'ordre**.
- Copie de l'ordonnance conservée pendant 3 ans.
- **Traçabilité de toutes les administrations** dans le dossier du patient et sur l'état récapitulatif d'administration des stupéfiants (dotation et nominatif).
- **Destruction encadrée et réglementée** : retour obligatoire à la pharmacie (ville, hôpital).

1. Introduction

Prise en charge médicamenteuse du patient hospitalisé, depuis son entrée, au moment où son traitement habituel est pris en compte, jusqu'à sa sortie au moment où une prescription, qui sera dispensée en ville, est effectuée.



Suivant l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé et dans les établissements médico-sociaux.

Patient au cœur de sa prise en charge thérapeutique.

Au total, processus **interdisciplinaire** constitué par les étapes de **prescription**, de **dispensation**, d'**administration** et de **suivi thérapeutique**.

2. Prescription

Prescription suivant différents éléments :

- **historique et antécédents du malade** (prise en compte du traitement habituel du patient) ;
- **examen clinique** ;
- **explorations complémentaires** (éventuellement) ;
- **information au patient** (traçabilité) ;
- et dans certains cas : concertation pluridisciplinaire.

Prescription **obligatoire pour tous les médicaments, même s'il s'agit du traitement personnel du patient** (et que le patient est autonome vis-à-vis du traitement).

Règles de prescription (cf. chapitre 1 page 33).

Prescriptions orales ou par téléphone exceptionnelles et réservées aux cas d'urgence vitale. Confirmées et rédigées par le prescripteur dès que possible.

3. Dispensation

« **Monopole pharmaceutique** » (uniquement les pharmaciens en collaboration avec des préparateurs en pharmacie).

Transit de tous les médicaments par la PUI avant d'arriver dans les unités de soin. Dispensation des médicaments aux patients hospitalisés essentiellement mais également aux patients ambulatoires (médicaments rétrocédables).

► Types de délivrance

- **Délivrance nominative** : à partir d'ordonnances, médicaments préparés pour chaque patient, selon une périodicité variable, si possible prise par prise, avec **analyse pharmaceutique de l'ordonnance**.
- **Délivrance globalisée** : à partir d'ordonnances, somme des médicaments nécessaires calculée ; médicaments délivrés globalement.
- **Délivrance globale** : médicaments délivrés sur la base d'une commande (« commande de service »), sans transmission de l'ordonnance.

► Transport et stockage

- Acheminement vers les unités de soins **en caisses scellées** (circuit global et globalisé). Acheminement en sachets en cas d'urgence ou de circuit nominatif.
- Dans les services de soins, **médicaments enfermés à clef dans une armoire ou un local non accessible au public**.

► Rangement de l'armoire à pharmacie dans les services de soins

- Dotation pour besoins urgents/courants établie par le pharmacien et le médecin chef de service sur avis du cadre de santé. Révision annuelle.
- Médicaments rangés par voie et par ordre alphabétique.

- Placer les médicaments reçus derrière les anciens (afin de limiter au maximum les médicaments périmés dans l'armoire).
- **Ne pas déconditionner** les médicaments (numéro de lot et date de péremption).
- Traitements nominatifs à retourner à la pharmacie régulièrement (défacturation le cas échéant).
- Vérifier régulièrement les dates de péremption (idem chariot d'urgence).

4. Administration

- Acte thérapeutique majeur réalisé par le personnel autorisé, **essentiellement les infirmiers** (médecins dans certains cas).
- Administration d'un médicament à un malade uniquement en cas de **prescription médicale écrite** (sauf en cas d'urgence vitale).

► Contrôles essentiels avant administration

- Vérifier la **règle des 5B** : **B**on patient, **B**on médicament, **B**onne dose, **B**onne voie, **B**on moment.
- Au moindre doute, demander confirmation du prescripteur.
- Vérifier la **date de péremption** avant administration.
- Vérifier l'**aspect macroscopique** du médicament (limpidité, couleur, etc.).
- **Ne pas confondre les voies d'administration** (**Exemple** : voie intraveineuse directe, perfusion intraveineuse, etc.).
- S'assurer de l'heure et de la fréquence d'administration.
- Reconstituer les médicaments **extemporanément**.
- Vérifier les incompatibilités physico-chimiques : risque **d'obstruction des voies d'administrations, diminution de l'efficacité** du médicament, **formation de dérivés toxiques** ou même risque **d'embolie** chez le patient.
- Vérifier **que les formes orales peuvent être broyées** si cela est nécessaire, et qu'il n'y a pas d'alternative sous forme de solution buvable (collaboration avec la pharmacie).
- **Informé et expliqué au patient** tout nouveau traitement.
- S'assurer de la **bonne observance du patient**.
- **Administration consignée dans dossier patient** (de façon écrite, peut être informatisée) : **traçabilité obligatoire également si médicament non pris**.
- **Surveillance du patient**.
- **Déclarer tout incident** survenu lors de l'administration des médicaments.

► Administration par le patient

- Limiter le plus possible l'utilisation du traitement personnel afin d'éviter toute confusion ou surdosage volontaire ou non.
- Stockage des médicaments personnels à part du reste des médicaments, et rendus au patient à la sortie uniquement sur accord médical.
- **Si utilisation du traitement personnel, celui-ci doit être prescrit** et une mention doit préciser qu'il s'agit du traitement personnel du patient.

5. Suivi thérapeutique

Rôle d'alerte important des infirmiers → notamment surveillance de l'efficacité et de la tolérance des médicaments.

► Suivis clinique, biologique et thérapeutique (efficacité)

Efficacité d'un traitement appréciée notamment par des signes cliniques (baisse de la pression artérielle après mise en place d'un traitement antihypertenseur).

► Suivi de l'observance au traitement

► Évaluation de la balance bénéfices-risques (tolérance)

Surveillance de l'apparition d'effets indésirables attendus ou inattendus.

Déclaration de pharmacovigilance à effectuer si besoin (*voir chapitre 4 de la partie 2 page 50*).

► Suivi des patients à risque

Adaptations posologiques, précautions d'emploi, contre-indications.

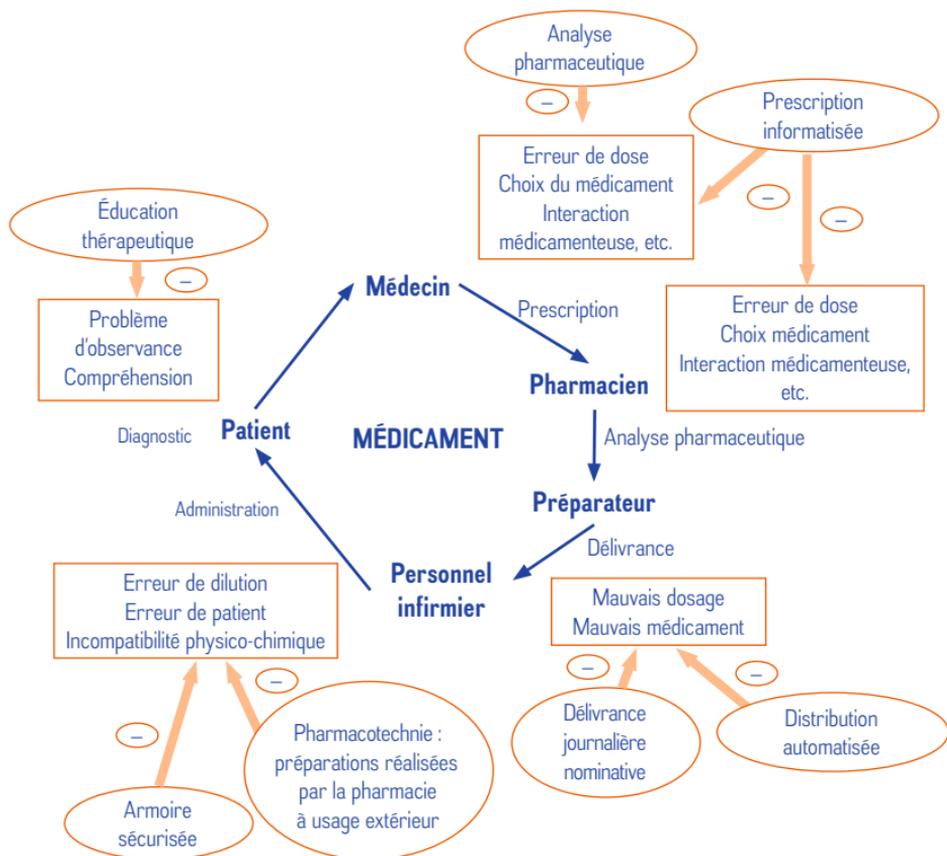
► Suivi des médicaments à marge thérapeutique étroite

Suivi des dosages plasmatiques (exemple : antiépileptiques) ou de certains paramètres biologiques (exemple : INR).

6. Sécurisation de la prise en charge médicamenteuse

Dans les établissements de santé, **40 % des événements indésirables graves dus à des erreurs liés aux médicaments**, et ce à n'importe quelle étape du circuit du médicament. Une erreur sur deux environ est évitable.

Actions possible pour réduire les erreurs liées aux médicaments



À RETENIR

Circuit du médicament en établissements de santé = processus **interdisciplinaire** constitué par les étapes de **prescription**, de **dispensation**, d'**administration** et de **suivi thérapeutique**.

- Prescription médicamenteuse = élément essentiel dans la prise en charge médicamenteuse du patient, **matérialisée par une ordonnance**.
- Ordonnance = claire et sans ambiguïté possible.
- Infirmier habilité à pratiquer certains actes sans prescription sur application d'un protocole écrit, validé et signé par un médecin (cas exceptionnels).
- Dispensation = « **monopole pharmaceutique** ».
- 3 types de dispensation : nominative, globalisée et globale.
- Administration des médicaments par infirmiers = **acte thérapeutique majeur**.
- Contrôles au moment de l'administration **règle des 5B**, **date de péremption**, **incompatibilités physico-chimiques**, **observance du patient**, etc.
- Traçabilité des médicaments **obligatoire**, consignée dans le dossier patient, même si médicaments non pris.
- **Rôle d'alerte important des infirmiers** pour suivre l'évolution de l'état des patients, de juger de l'efficacité et de la tolérance d'une thérapeutique médicamenteuse, de mettre en œuvre le suivi thérapeutique du patient.
- **Relation médecin/pharmacien/infirmier/patient fondamentale** à l'efficacité optimale de la prise en charge médicamenteuse et des moyens devant être mis en œuvre pour la sécuriser : prescription informatisée, armoires à pharmacie sécurisées, analyse pharmaceutique, éducation thérapeutique du patient.

1. Iatrogénie

► Définitions

Tout problème médical qui **concerne directement ou non** la médecine.

Iatrogénie médicamenteuse = toute pathologie ou toute manifestation clinique indésirable (pour le patient) induite par l'administration d'un ou plusieurs médicaments **immédiate** ou **retardée** (due à l'accumulation de dose de médicaments, pathologie non détectable de suite).

► Effet indésirable

Réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic, le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique.

À ne pas confondre avec l'erreur médicamenteuse (= tout évènement iatrogène médicamenteux évitable résultant d'un dysfonctionnement non intentionnel dans l'organisation de la prise en charge médicamenteuse du patient).

Classification des effets indésirables (classification OMS)

Il existe différents types d'effets indésirables :

- dose dépendants A (« augmentent » avec la posologie) ;
- dose indépendants B (« bizarres ») ;
- dose et temps dépendants C (« chroniques ») : toxicité cumulative ;
- temps dépendants D (« *delayed* » = retardés) ;
- liés à l'arrêt E (« *end of use* ») ;
- échec thérapeutique F (« *failure* »).

Gravité des effets indésirables

Effet indésirable **grave** si étant à l'origine :

- d'un **décès** ;
- d'une **menace pour la vie du patient** au moment de l'apparition de l'évènement ;

- d'une **nécessité d'hospitalisation** ou d'une **prolongation d'hospitalisation** ;
- de **séquelles ou incapacité notable et durable** (incapacité signifiant toute impossibilité à réaliser des gestes de la vie courante) ;
- d'une **anomalie congénitale** ou d'une **atteinte périnatale**.

2. Vigilances

► Objectifs

- Assurer la sécurité du produit pour renforcer la sécurité des patients.
- Assurer le recueil, l'enregistrement puis l'évaluation des incidents ou effets indésirables liés à l'utilisation des produits de santé.
- Exercer une surveillance de la sécurité d'emploi et du bon usage, de diminuer et de prévenir les risques liés à leur utilisation par la mise en place d'actions correctives ou préventives.

► Différentes vigilances

La pharmacovigilance	Surveillance, évaluation, prévention et gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits de santé
La pharmacodépendance (ou addictovigilance)	Pour les substances psychoactives dont les stupéfiants et les psychotropes
L'hémovigilance	Pour l'ensemble de la chaîne transfusionnelle du prélèvement du donneur au suivi post-transfusionnel du receveur de produits sanguins labiles
La matériovigilance	Pour les dispositifs médicaux et les produits thérapeutiques annexes
La réactovigilance	Pour les dispositifs de diagnostic <i>in vitro</i>
La biovigilance	Pour l'ensemble de la chaîne de greffe du prélèvement du donneur au suivi post-greffe du receveur d'organes, de tissus, de cellules d'origine humaine excepté le sang et les gamètes, et pour les produits thérapeutiques annexes
La cosmétovigilance	Pour les produits cosmétiques
La vigilance des produits de tatouages	Pour les produits de tatouages

► Pharmacovigilance

Acteurs impliqués dans la pharmacovigilance

- Échelon national : ANSM.
- Échelon régional : CRPV (Centre régional de pharmacovigilance).
- Autres acteurs :
 - › professionnels de santé ;
 - › les patients et/ou les associations de patients ;
 - › les entreprises du médicament (industriels).

Coordination entre tous les acteurs primordiale.

Motifs de déclarations de pharmacovigilance

- **Effets indésirables graves** (cf. définition ci-avant pages 50-51).
- **Effets indésirables inattendus** : nature, sévérité ou évolution ne correspondant pas aux informations contenues dans le RCP du médicament concerné.
- Effets indésirables résultant :
 - › d'une utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement
 - › d'une interaction médicamenteuse
 - › d'une perte d'efficacité
 - › d'un défaut de qualité.
- Sécurité d'emploi du médicament dans l'utilisation « conforme » du médicament ou « non conforme ».

La pharmacovigilance s'exerce sur les médicaments et produits à finalité sanitaire à usage humain **lors d'une utilisation « conforme » mais aussi lors d'une utilisation « non conforme »**.

Organisation

- Recueil basé sur la **notification spontanée** des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations de patients et les industriels.
- Enregistrement et évaluation de ces informations.
- Mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques.
- Appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament.
- Prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit).
- Communication et diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament aux professionnels de santé et au public.

– Participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.

Déclaration

- Obligation de signaler pour médecins, chirurgiens dentistes, sages-femmes et pharmaciens mais tout professionnel de santé peut faire la déclaration auprès du CRPV dont il dépend.
- Déclaration immédiate.
- Télécharger et remplir la feuille Cerfa sur le site de l'ANSM puis la transmettre au CRPV concerné.

Limites de la pharmacovigilance

- Sous-notification des effets indésirables.
- Biais de notification.
- Qualité des observations variable.
- Identification des effets indésirables avec un délai court de survenue.
- Impossibilité de calculer la fréquence d'un effet indésirable.

À RETENIR

- Effets indésirables « inévitables » (=risque) dès lors que l'on prend un médicament (bénéfice).
- **Balance bénéfique/risque** = évaluation de tout bénéfice relativement au risque potentiel pour le patient ; à évaluer tout au long de la vie du médicament
- **Rôle des infirmiers ++** dans la surveillance de cette balance bénéfice/risque des médicaments qu'ils administrent (effets indésirables immédiats ou retardés).
- Pharmacovigilance (et CRPV) = évaluation du rapport bénéfice/risque des **médicaments en situation réelle** de prescription (hors conditions artificielles de l'essai clinique).
- Effets indésirables **inattendus ou graves** = déclaration de pharmacovigilance
- **Notification spontanée** des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients, les associations de patients (et les industriels).

Partie 3

Classes médicamenteuses

**utilisées dans les
principales
pathologies**

Sous-partie 1

Cancérologie

Chapitre 1 • Cancers et hémopathies malignes

Classes médicamenteuses

Cytotoxiques : alkylants	67
Cytotoxiques : intercalants	71
Cytotoxiques : poisons du fuseau	73
Cytotoxiques : stabilisants du fuseau	74
Cytotoxiques : antimétabolites	75
Cytotoxiques : autres cytotoxiques	78
Thérapies ciblées : anticorps monoclonaux	80
Thérapies ciblées : inhibiteurs de kinase	83
Thérapies ciblées : autres thérapies ciblées	87
Immunothérapies : inhibiteurs de checkpoint immunitaires	91
Hormonothérapie : antiœstrogènes	92
Hormonothérapie : inhibiteurs de l'aromatase	94
Hormonothérapie : agonistes de la LH-RH (ou analogues de la GnRH)	96
Hormonothérapie : antagonistes de la GnRH	98
Hormonothérapie : anti-androgènes	99

Annexe • Gestion des effets indésirables

101

1. Généralités

► Définitions

- Dysfonctionnement au niveau de certaines cellules de l'organisme :
 - **multiplication anarchique et prolifération cellulaire incontrôlée** ;
 - échappement aux mécanismes de régulation (perte de fonction, perte du processus d'apoptose) ;
 - caractère **invasif** d'abord localement, puis capacité à migrer dans le tissu avoisinant, puis à distance où ces cellules forment des **métastases** ;
 - tumeur solide ou tumeur « liquide » ;
 - **angiogénèse** tumorale : de nouveaux vaisseaux sanguins se forment pour irriguer la tumeur.
- **Tumeur maligne = tumeur solide.**
- **Hémopathie maligne** = cancer des tissus hématopoïétiques caractérisé par un trouble de la multiplication et de la différenciation des cellules d'une **lignée sanguine (leucémies, lymphomes, etc.)**.
- **Cycle cellulaire** = ensemble des étapes qui constituent et délimitent **la vie d'une cellule**. Succession des étapes suivantes :
 - **G1** : la cellule grossit et fabrique de nouvelles protéines ;
 - **S** : la cellule recopie son ADN ;
 - **G2** : la cellule se prépare à se diviser ;
 - **M** : la cellule se divise (c'est la mitose constituée de 4 phases : prophase, métaphase, anaphase, télophase) en deux cellules filles identiques.
- Cytotoxiques = médicaments qui agissent sur le cycle cellulaire (particulièrement en phase de division cellulaire).

– **Classification TNM** = évaluation de l'extension tumorale locale, régionale et métastatique :

- › **T** : taille de la tumeur primitive et degré de propagation dans les tissus voisins (envahissement local) (stades 1 et 2) ;
- › **N** : propagation du cancer aux ganglions lymphatiques voisins, taille des ganglions atteints et nombre de ganglions atteints (stade 3) ;
- › **M** : propagation du cancer vers les organes éloignés (métastases) (stade 4).

2. Prise en soin thérapeutique

► Principes de traitement

– **Traitement adapté au type de cancer, à la localisation de la tumeur, au stade de la maladie et au profil patient** → décision en **réunion de concertation pluriprofessionnelle (RCP)**.

– Prise en compte des paramètres suivants :

- › diagnostic histologique ;
- › bilan d'extension ;
- › état de la personne (âge, état de santé, antécédents médicaux, etc.) ;
- › facteurs pronostiques ;
- › tolérance probable aux effets indésirables du traitement ;
- › traitements potentiels identifiés ;
- › évaluation du rapport bénéfique/risque ;
- › existence d'un traitement curatif.

► Les différents traitements

Traitement locorégional

– **Chirurgie** = traitement principal des tumeurs solides. Utilisée seule ou en combinaison avec d'autres traitements.

– **Radiothérapie** = destruction des cellules cancéreuses par l'émission de rayons empêchant la réplication des cellules.

Chimiothérapie cytotoxique

Différents types de **chimiothérapies** :

Chimiothérapie	Objectif
Néoadjuvante	Diminuer la masse tumorale en amont d'un traitement locorégional du cancer → tumeur trop volumineuse pour être opérée
Adjuvante	Diminuer fortement le risque de récurrence ou la formation de métastases en éliminant toutes les cellules tumorales disséminées dans l'organisme → conjointe ou postérieure au traitement locorégional
Palliative	Diminuer le volume de la tumeur et réduire les symptômes qu'elle induit pour améliorer la qualité de vie et le confort du patient qui priment sur l'augmentation de la durée de survie → évaluer rapport bénéfice-risque en permanence

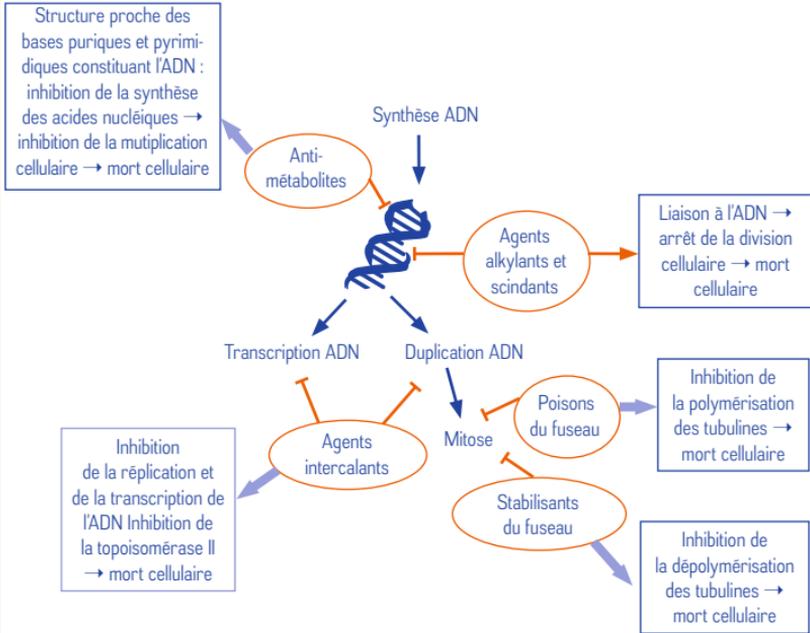
Autres traitements

- Immunothérapie.
- Hormonothérapie.
- Thérapies ciblées.
- CAR-T Cells.

► La chimiothérapie cytotoxique

- Cible les cellules en phase de division cellulaire.
- Cible les cellules (cancéreuses ou non) qui se divisent le plus rapidement → prêter attention aux effets indésirables de ces traitements sur les cellules saines (ex. : phanères [cheveux, ongles] ; cellules sanguines ; cellules du tube digestif, etc.).
- **Chimiothérapie cytotoxique non spécifique des cellules tumorales.**

– Principaux mécanismes d'action des cytotoxiques :



► Les thérapies ciblées

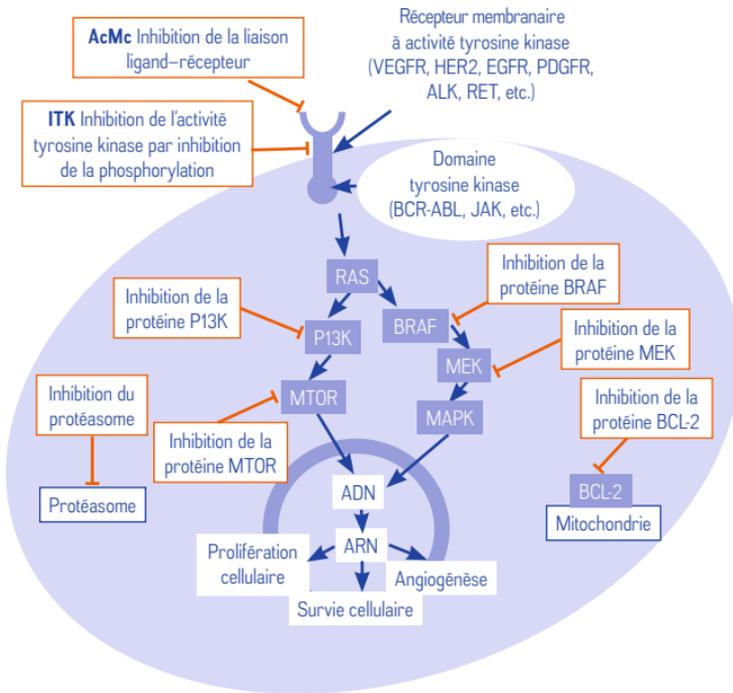
– Utilisation conjointe avec les chimiothérapies cytotoxiques dans les stratégies thérapeutiques.

– Thérapies ciblées = **cytostatiques**. Liaison de ces médicaments **sur des cibles précises exprimées par les cellules tumorales**.

– Rappel de pharmacologie sur les récepteurs membranaires à facteur de croissance : liaison d'un ligand au récepteur membranaire → formation d'un signal par le biais d'une cascade de signalisation qui va aboutir suivant le type de récepteur à :

- › la division cellulaire (récepteur EGF, HER, PDGF) → **inhibition de la division cellulaire par la thérapie ciblée** ;
- › la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogénèse) qui irrigueront la tumeur (récepteur VEGF) → **inhibition de l'angiogénèse par la thérapie ciblée** ;
- › l'inhibition de l'apoptose (= mort cellulaire) → **apoptose rétablie par la thérapie ciblée**.

– Principaux mécanismes d'action des thérapies ciblées :



– Trois types de cytostatiques composent cette famille :

- › les **anticorps monoclonaux** (AcMc) ; suffixe en **-mab** : antagonistes de la partie extracellulaire des récepteurs (majoritairement à facteur de croissance) ou fixation sur les ligands de ces récepteurs ;
- › les **inhibiteurs de tyrosine kinase** (ITK) ; suffixe en **-inib** : inhibiteurs se fixant sur un domaine tyrosine kinase de la partie intracellulaire d'un récepteur ou sur une protéine intervenant dans la cascade de signalisation d'un récepteur ;
- › les **autres thérapies ciblées** : inhibition de protéines spécifiques de la cascade de signalisation ou d'autres protéines intracellulaires.

► L'immunothérapie

- Tumeurs malignes faiblement immunogènes chez l'homme → prolifération des cellules tumorales car peu reconnues et peu neutralisées par le système immunitaire.

- Objectif de l'immunothérapie : **rétablir une réponse immunitaire**, une **immunostimulation à visée anticancéreuse**.
- Interférons (INF) et interleukines (IL) = premières immunothérapies → **réponse immunitaire peu spécifique**. Apparition de molécules plus récentes (anti-CTLA-4 et les anti-PD-1, anti-PD-L1) → réponse antitumorale plus spécifique que les INF et les IL.

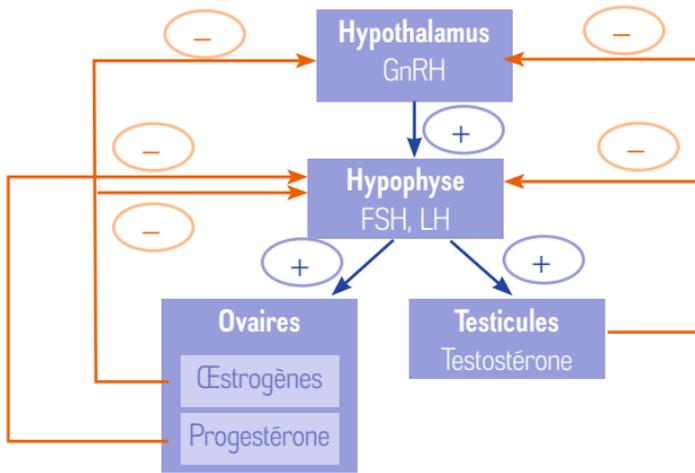
– **Principaux mécanismes d'action des immunothérapies :**

Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action
Interférons (INF)	Activité antiproliférative, antivirale et immunomodulatrice
Interleukines 2	Liaison aux récepteurs de l'IL-2 : croissance des lymphocytes (B, T helpers et T cytotoxiques) ; stimulation des macrophages ; augmentation de la toxicité des lymphocytes ; production d'interféron α (INF α , protéine de l'inflammation)
Anti-CTLA-4	Blocage des signaux inhibiteurs des lymphocytes T induits par la voie du CTLA-4 (augmentation du nombre de lymphocytes T qui vont attaquer les cellules tumorales)
Anti-PD-1/ Anti-PD-L1	Blocage de l'interaction entre le récepteur PD-1 et son ligand (augmentation de la réponse antitumorale des lymphocytes T)

► **L'hormonothérapie**

- Utilisation notamment dans les cancers du sein et de la prostate **hormono-dépendants** lorsque des récepteurs hormonaux aux œstrogènes, à la progestérone ou aux androgènes sont présents dans la tumeur.
- Inhibition de la liaison des hormones à leurs récepteurs ou bloque leur synthèse.

– Rappel sur l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique :



Choix thérapeutique selon indication

Cancer du sein

Pré-ménopause	Post-ménopause
Anti-œstrogènes	Anti-aromatases
Agonistes de la LH-RH	Anti-œstrogènes

Cancer de la prostate

- Anti-androgènes.
- Agonistes de la LH-RH.
- Antagoniste de la GnRH.

Mécanismes d'action

Classe médicamenteuse	Mécanismes d'action
Anti-œstrogènes	Inhibition compétitive de la liaison de l'oestradiol à ses récepteurs et/ou dégradation du récepteur aux oestrogènes +/- effet oestrogénique partiel sur endomètre et os (effets indésirables).
Inhibiteurs de l'aromatase	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition réversible ou irréversible de l'aromatase (enzyme qui permet la transformation des androgènes en oestrogènes dans différents tissus) • Présente dans différents tissus : ovariens et non ovariens (foie, muscle, tissu adipeux) • Action dans les tissus non ovariens, pas de blocage de la synthèse d'oestrogènes dans les ovaires donc utilisation uniquement chez la femme ménopausée
Agonistes LH-RH	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition de la sécrétion de LH et FSH en cas d'administration prolongée à doses thérapeutiques conduisant à un effondrement de la production d'œstrogènes et de testostérone • Au début du traitement, stimulation transitoire de la sécrétion de LH et FSH entraînant une augmentation de la production d'œstrogènes et de testostérone d'où la nécessité d'associer un anti-androgène en début de traitement
Antagonistes de la GnRH	<ul style="list-style-type: none"> • Fixation de façon compétitive et réversible sur les récepteurs de la GnRH entraînant une diminution de la libération de LH et FSH, conduisant à une diminution de la sécrétion de testostérone par les testicules • Pas de stimulation initiale de la sécrétion de LH et FSH et suppression dès le début du traitement de la sécrétion de testostérone
Anti-androgènes	<ul style="list-style-type: none"> • Soit inhibition compétitive de la synthèse des précurseurs de la testostérone et donc inhibition de la synthèse de testostérone • Soit inhibition compétitive de la liaison des androgènes à leur récepteur et neutralisation de leur action

► CAR-T Cells

- Cellules (lymphocytes) T à récepteur antigénique chimérique (c'est-à-dire qui a été créé en laboratoire) spécifique (d'une maladie ciblée) qui identifie les cellules cancéreuses et les détruit.
- Innovation thérapeutique, utilisée uniquement dans les hémopathies malignes et réalisée dans des centres hospitaliers habilités.

Étape 1	Prélèvement sanguin des lymphocytes T du patient par leucaphérèse à l'hôpital
Étape 2	Modification génétique des lymphocytes T (modification <i>ex vivo</i>) au sein d'un laboratoire spécialisé → nouveau gène qui permet aux lymphocytes T d'exprimer à leur surface un récepteur antigénique chimérique (CAR) leur permettant de détecter les cellules cancéreuses. Les lymphocytes T modifiés sont maintenant des cellules CAR-T
Étape 3	Multiplication <i>in vitro</i> des lymphocytes T devenus des cellules CAR-T au sein du laboratoire spécialisé
Étape 4	Quelques semaines ou quelques jours avant l'injection des cellules CAR-T, réalisation d'une chimiothérapie spécifique dite lympho-déplétive (diminution du nombre de lymphocytes dans le corps, afin de créer un environnement favorable à la multiplication des cellules CAR-T dans l'organisme) à l'hôpital
Étape 5	Perfusion unique des cellules CAR-T au patient à l'hôpital Reconnaissance et destruction des cellules cancéreuses par les cellules CAR-T une fois dans l'organisme Après l'injection, évaluation régulière de l'efficacité et la tolérance du traitement

3. Classes médicamenteuses

Attention ! La liste des médicaments décrite dans le chapitre n'est pas exhaustive car les traitements contre le cancer évoluent très vite.

Les effets indésirables communs aux cytotoxiques et aux thérapies ciblées sont décrits dans l'annexe (voir page 101).

Classes médicamenteuses

Cytotoxiques : alkylants

📌 Médicaments disponibles et points de vigilance

DCI	Spécialités	Forme galénique	Modalités d'administration et points de vigilance
Dérivés du platine			
Oxaliplatine	ELOXATINE®	Sol. inj.	IV stricte Antiémétiques en association systématique
Carboplatine	CARBOPLATINE®		Dose de carboplatine adaptée en cas d'insuffisance rénale Toxicité hématologique dose-dépendante du carboplatine
Cisplatine	CISPLATINE®		IV stricte Antiémétiques en association systématique Surveillance de la diurèse : 3 L/24 h au minimum avec perfusion de NaCl isotonique

DCI	Spécialités	Forme galénique	Modalités d'administration et points de vigilance
Nitroso-urées			
Carmustine	BICNU®	Sol. inj.	IV Diminution de la dose en fonction du taux de plaquettes ou de granulocytes
Fotémustine	MUPHORAN®		
Streptozocine	ZANOSAR®		IV directe (perfusion de 15 min) Toxicité rénale dose-dépendante
Carmustine	GLIADEL®	Implant	Surveillance de la survenue d'un œdème cérébral ou d'une hypertension intracrânienne
Moutarde à l'azote			
Melphalan	ALKÉРАН®	Sol. inj. Cp	IV ou <i>per os</i> Réduction de dose de 50 % si insuffisance rénale
Cyclophosphamide	ENDOXAN®	Sol. inj. Cp	IV lente Hydratation <i>per os</i> ou parentérale Association d'un antiémétique jusqu'à 24 h après l'injection
Ifosfamide	HOLOXAN®		IV Hydratation <i>per os</i> ou parentérale
Chlorambucil	CHLORAMINOPHÈNE®		Prise 1 à 2 h avant les repas Association d'un traitement anticoagulant chez les patients ayant un ATCD de TVP Surveillances hépatique et pulmonaire
Éthylène-imines			
Thiotépa	TÉPADINA®	Sol. inj.	IV Antiémétiques en association

DCI	Spécialités	Forme galénique	Modalités d'administration et points de vigilance
Triazènes			
Témazolomide	TÉMODAL®	Gél. Sol. inj.	Adaptation de la dose au taux de plaquettes ou de neutrophiles Antiémétiques en association
Dacarbazine	DÉTICENE®	Sol. inj.	IV Antiémétiques en association
Esters sulfoniques			
Busulfan	BUSILVEX® MYLERAN®	Sol. inj. Cp	IV et <i>per os</i> Prophylaxie anticonvulsivante pour la forme injectable
Autres agents alkylants			
Mitomycine C	AMÉTYCINE®	Sol. inj.	IV ou instillation endovésicale Réduire les doses en cas d'insuffisance rénale modérée La veille de l'instillation, alcalinisation des urines Restriction hydrique 6 h avant instillation ECBU stérile ou bandelettes négatives avant administration vésicale
Bendamustine	LEVACT®		Prémédication par corticoïdes, antihistaminiques et antipyrétiques
Pipobroman	VERCYTE®	Cp	Antiémétiques si besoin

Surveillance des effets indésirables

Types de troubles	Effets indésirables
Troubles rénaux	<ul style="list-style-type: none">• Cystite hémorragique (ifosfamide, cyclophosphamide)• Néphrotoxicité (moutardes à l'azote)• Néphrotoxicité dose-limitante (cisplatine) → hyperhydratation du patient
Troubles pulmonaires	Toxicité pulmonaire dose-dépendante (carmustine)
Troubles neurologiques	Neurotoxicité (oxaliplatine)
Troubles ORL	Ototoxicité dose-limitante (cisplatine) → hyperhydratation du patient
Troubles cutanés	Photosensibilisation (dacarbazine)
Autres troubles	Syndrome de lyse tumorale (bendamustine)

Situations contre-indiquées

- Contre-indications propres à chaque molécule (se référer à chaque RCP).
- Principalement :
 - › hypoplasie médullaire ;
 - › troubles de l'hémogramme ;
 - › grossesse et allaitement.
- Vaccins vivants ou atténués

Cytotoxiques : intercalants

📌 Médicaments disponibles et points de vigilance

DCI	Spécialités	Forme galénique	Modalités d'administration et points de vigilance
Dérivés de la camptothécine			
Irinotécan	CAMPTO®	Sol. inj.	IV et <i>per os</i>
Topotécan	HYCANTIN® TOPOTÉCAN®	Gél. Sol. inj.	Surveillances rénale et hépatique Ajout d'antiémétiques pour le topotécan
Anthracyclines			
Épirubicine	FARMORUBICINE®	Sol. inj.	IV (lente pour l'épirubicine) Surveillances cardiaque, hématologique et hépatique Coloration rouge des urines
Doxorubicine ou adriamycine	ADRIBLASTINE®		
Doxorubicine liposomale pégylée	CAELYX®		
Anthracènediones			
Mitoxantrone	NOVANTRONE®	Sol. inj.	IV lente Surveillances cardiaque, hématologique, hépatique et rénale Coloration des urines en bleu-vert
Autres intercalants			
Actinomycine D ou dactinomycine	COSMEGEN®	Sol. inj.	Associer des antiémétiques pour l'actinomycine Surveillance hématologique et hépatique ± rénale
Étoposide	CELLTOP® ÉTOPOSIDE®	Capsule molle Sol. inj.	

Surveillance des effets indésirables

Types de troubles	Effets indésirables
Troubles digestifs	Diarrhées tardives → associer du lopéramide et réhydrater le patient
Troubles cardiaques	<ul style="list-style-type: none">• Toxicité cardiaque aiguë et tardive cumulative → surveillance cardiaque fréquente par ECG (anthracyclines, anthracènediones)• Dose cumulée totale d'anthracycline à ne pas dépasser (ex : épirubicine : 900 mg/m²)
Troubles hématologiques	Toxicité hématologique dose-dépendante (autres intercalants)
Troubles cutanés	Risque de nécrose en cas d'extravasation (anthracyclines)
Autres	Syndrome cholinergique précoce (85 % des cas) (irinotécan) → utilisation d'atropine possible

Situations contre-indiquées

Cf. Alkylants, page 70.

Cytotoxiques : poisons du fuseau

📌 Médicaments disponibles et points de vigilance

DCI	Spécialités	Forme galénique	Modalités d'administration et points de vigilance
Vinblastine	VELBE®	Sol. inj.	IV et <i>per os</i> Réduire les doses chez les insuffisants hépatiques, ± insuffisants rénaux et en cas de toxicité hématologique Ajouter si besoin des antiémétiques, des laxatifs, des hypo-uricémiants et alcaliniser les urines
Vincristine	ONCOVIN®		
Vinflunine	JAVLOR®		
Vinorelbine	NAVELBINE®	Capsule molle Sol. inj.	

⚠️ Surveillance des effets indésirables

Types de troubles	Effets indésirables
Troubles neurologiques	Paresthésie, troubles sensoriels (vinblastine et vincristine)
Troubles hématologiques	Toxicité dose-limitante (vinorelbine, vindésine, vinblastine)
Troubles digestifs	Constipation

🚫 Situations contre-indiquées

Cf. *Alkylants*, page 70.

Cytotoxiques : stabilisants du fuseau

🔍 Médicaments disponibles et points de vigilance

DCI	Spécialités	Forme galénique	Modalités d'administration et points de vigilance
Paclitaxel albumine	ABRAXANE®	Sol. inj.	IV Prémédication par un corticoïde ± antiH1 ± antiH2
Paclitaxel	PACLITAXEL®		
Docétaxel	TAXOTERE®		
Cabazitaxel	JEVTANA®		

⚠️ Surveillance des effets indésirables

Types de troubles	Effets indésirables
Troubles neurologiques	Paresthésie (paclitaxel) → antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens
Toxicité unguéale	<ul style="list-style-type: none"> • Risque de chute ou de décollement des ongles • Utilisation possible de gants réfrigérants, eau glacée
Hypersensibilité	Présente surtout à la première administration, prémédication par corticoïde ± antiH1 ± antiH2
Toxicité cardiaque	Troubles du rythme (paclitaxel et docétaxel)
Rétention hydrique	Œdème (docétaxel)
Troubles hématologiques	Neutropénie dose-limitante

🚫 Situations contre-indiquées

Cf. Alkylants, page 70.

Cytotoxiques : antimétabolites

📌 Médicaments disponibles et points de vigilance

DCI	Spécialités	Forme galénique	Modalités d'administration et points de vigilance
Antifoliques			
Méthotrexate	MÉTHOTREXATE®	Sol. inj.	IV (IM possible pour le méthotrexate)
Raltitrexed	TOMUDEX®		Prévention de la toxicité par administration d'acide folinique pour le méthotrexate Réduction de la posologie chez les insuffisants rénaux
Pémétréxed	ALIMTA®		IV Prémédication par corticothérapie <i>per os</i> ; acide folique <i>per os</i> et vitamine B12 Associer des antiémétiques
Cladribine	LEUSTATINE® LITAK®	Sol. inj.	IV (LEUSTATINE® et ATRIANCE®) SC (LITAK®) Hydratation veineuse suffisante en prévention du syndrome de lyse tumorale
Fludarabine	FLUDARA®	Sol. inj. Cp	IV ou <i>per os</i> Réduire les doses en cas d'insuffisance rénale
Mercaptopurine	PURINÉTHOL®	Cp séc.	IV ou <i>per os</i> Réduire la posologie en cas d'association avec des hypouricémiants (allopurinol) ; d'insuffisance hépatique et d'insuffisance rénale

Toute la pharmaco pour la pratique infirmière !

Volontairement concis mais très complet, ce guide de pharmacologie est **destiné aux étudiants en soins infirmiers et aux professionnels**. Son petit format et sa double entrée inédite (par la pathologie et par le médicament) en font un outil pratique indispensable pour **comprendre le lien entre une pathologie et son traitement**.

Ce livre est organisé en trois parties :

- **les généralités sur les médicaments** : définition et conception du médicament ; recherche clinique et AMM ; pharmacocinétique et pharmacodynamie, etc. ;
- **le rôle infirmier dans le circuit du médicament** : prescription, réglementation et circuit du médicament ; médicaments stupéfiants ; iatrogénie et vigilance, etc. ;
- **1500 médicaments classés en 17 spécialités, puis par grandes classes médicamenteuses** au sein des 70 pathologies les plus importantes (Alzheimer, épilepsie, diabète, asthme, hypertension artérielle, VIH-sida, etc.).

Cette 2^e édition est rédigée par une équipe de pharmaciens hospitaliers aguerris et intégralement relue par un cadre formateur en IFSI.

-
- Cancérologie • Cardiologie • Douleur et inflammation
 - Endocrinologie • Gynécologie-obstétrique et contraception • Hématologie
 - Hépato-gastro-entérologie • Immunologie et allergologie • Infectiologie
 - Neurologie • Nutrition • Ophtalmologie • Pneumologie • Psychiatrie
 - Rhumatologie • Urgences et réanimation • Urologie

Les plus

- > L'entrée par la pathologie avec des explications synthétiques
- > Les points de vigilance infirmière pour chaque classe médicamenteuse
- > Des encadrés « En pratique clinique » pour faire le lien avec la pratique infirmière
- > Un index à 4 entrées

ISBN : 978-2-311-66138-5



9 782311 661385

www.vuibert.fr