

# PHARMACOLOGIE

## I) Introduction :

-> Pharmacologie clinique :

- Est une discipline qui étudie les mécanismes d'interactions entre une substance active et l'organisme dans lequel elle évolue
- Est fortement liée à la recherche fondamentale, à la recherche clinique et à la santé publique
- Intègre les études des voies d'administration des médicaments, des interactions médicamenteuses et des effets néfastes de ces mécanismes
- Inclut l'étude de la variabilité génétique et son impact sur la réponse thérapeutique

## II) Pharmacocinétique :

-> La pharmacocinétique :

- Permet de décrire le devenir du médicament dans l'organisme
- Peut être désignée sous le nom de « ADME » (absorption, distribution, métabolisme, élimination)
- Permet de prédire la dose et le rythme d'administration d'un médicament
- Permet le choix des formes pharmaceutiques appropriées
- Doit tenir compte des variabilités interindividuelles génétiques et éthiques
- Est variable en fonction de l'état physiologique ou pathologique du patient

-> L'étude de la pharmacocinétique d'un médicament au cours des premières phases de développement permet de déterminer :

- La ou les voies d'administration
- La forme galénique
- Les posologies
- Le rythme d'administration

-> Les facteurs qui peuvent modifier l'absorption intestinale du médicament :

- La forme galénique du médicament ingéré
- L'âge du patient
- Une hyperacidité gastrique
- Une diarrhée

-> Les voies d'administration les plus concernées par le phénomène du premier passage hépatique sont:

- Orale
- Rectale

-> Les voies d'administrations du médicament qui contournent le 1er passage hépatique :

- Sublinguale
- Intraveineuse
- Intra-artérielle

-> Les voies d'administration d'urgence des médicaments :

- Sublinguale
- Intraveineuse
- Intra-artérielle

-> Concernant l'administration par voie rectale des médicaments :

- A un intérêt lors des vomissements pour contourner le rejet du médicament
- Peut être source de variabilité de concentration sanguine
- Permet de contourner partiellement l'effet du 1<sup>er</sup> passage hépatique

-> La diffusion passive d'un médicament via la barrière intestinale dépend de :

- Sa liposolubilité
- Gradient de concentration

-> La fixation médicament-protéine :

- Constitue un mode de transport et de distribution des médicaments vers les tissus
- Constitue une sorte de réserve temporaire de la molécule
- Constitue une sorte de désactivation temporaire de la molécule
- Constitue une forme passive
- Est majoritairement réalisée sur les sites de l'albumine
- Peut être source de compétitivité lors d'association de deux médicaments ou plus
- Est conditionnée par une constante d'affinité différente d'une molécule à une autre
- Est saturable
- Est réversible
- Est compétitive (mais pas toujours)

-> Un médicament ayant un taux de fixation protéique élevé :

- A un taux de forme active circulante dans le plasma qui est faible
- Peut avoir une durée d'action prolongée suite à une défixation graduelle
- Peut être sujet à un risque élevé d'interaction médicamenteuse
- Peut être sujet à un surdosage (toxicité) s'il est déplacé du site de fixation
- Peut être sujet à un surdosage en cas d'une diminution de taux de la protéine fixatrice
- Peut être sujet à un sur dosage en cas d'insuffisance hépatique
- Peut prédisposer à une toxicité en cas d'hypoalbuminémie

-> La distribution tissulaire d'un médicament dépend des paramètres :

- Le débit sanguin (tissulaire)
- La fraction libre du médicament dans le sang
- Le taux de fixation aux protéines plasmatiques
- L'affinité tissulaire
- L'affinité à l'albumine
- La lipophilie du médicament

-> Le volume de distribution du médicament :

- Reflète la part du médicament qui atteint les tissus
- Est un volume virtuel et approximatif calculé de manière indirecte
- Est inversement proportionnel à la concentration sanguine du médicament
- Est plus grand pour les médicaments liposolubles (Grand coefficient de liposolubilité)
- Est plus grand pour les médicaments de bas poids moléculaire
- Est plus grand pour les médicaments ayant une grande affinité tissulaire
- Est plus petit pour les médicaments hydrosolubles
- Est plus petit pour les solutés de remplissage plasmatique

-> Les facteurs qui peuvent modifier le volume de distribution d'un médicament :

- Grossesse
- Obésité
- Age avancé
- Déshydratation majeure
- Etat de choc hypovolémique
- Insuffisance hépatique
- Hypo-albuminémie

-> Lors du 1er passage hépatique, un pro-médicament ne peut pas subir une : Inactivation

Spécialité pharmaceutique	Réaction	Métabolite correspondant
Active	Inactivation	Inactif
Active	Réactivation	Actif
Active		Toxique
Inactive (pro-médicament = prorogue)	Activation	Actif

- > Un médicament administré par voie orale et soumis à l'effet du premier passage :
  - Peut subir l'action enzymatique des entérocytes intestinales
  - Peut être inactivé par des enzymes hépatiques
  - Peut donner des métabolites plus actifs que la molécule initiale
  - Peut subir une activation dans le cas d'un promédicament
  
- > Les transformations métaboliques des médicaments :
  - Peuvent conduire à des dérivés toxiques
  - Peuvent induire des interactions médicamenteuses
  - S'effectuent au niveau du foie (mais pas uniquement)
  - Peuvent être source de variation de réponse thérapeutique entre les patients
  
- > Le métabolisme hépatique des médicaments est influencé par :
  - L'âge du patient
  - Le facteur génétique du patient
  - Le régime alimentaire
  - La voie d'administration du médicament
  
- > Les conséquences du métabolisme hépatique sur un médicament peuvent être :
  - Inactivation (complète ou partielle)
  - Activation (complète ou partielle)
  
- > Le métabolisme du médicament peut donner lieu à des métabolites
  - Plus actifs
  - Inactifs
  - Réactifs
  - Toxiques
  
- > La biodisponibilité représente la fraction de dose administré du médicament qui :
  - Atteint la circulation générale
  
- > La biodisponibilité prend en compte les paramètres pharmacocinétique :
  - La concentration maximale reflétée par le pic plasmatique ou  $C_{max}$
  - La vitesse d'absorption reflétée par le  $T_{max}$
  - L'aire ou la surface sous la courbe lors d'une présentation graphique
  
- > La Biodisponibilité = concentration plasmatique d'un médicament administré par voie orale dépend de :
  - La forme galénique du médicament
  - Le pH gastrique
  - Le métabolisme (1er passage) hépatique et intestinale
  - La solubilité du médicament
  - L'âge du patient
  - Enzymes intestinales
  - Propriétés physico-chimiques du médicament
  - NB : Renseigne sur la (fraction de la dose) résorption du médicament
  
- > La différence entre la dose administrée et la biodisponibilité peut être expliquée par :
  - Effet du premier passage intestinal
  - Effet du premier passage hépatique
  - Élimination fécale
  
- > Une hypoalbuminémie permet de modifier un paramètre pharmacocinétique :
  - La fraction libre du médicament
  
- > Le paramètre pharmacocinétique de quantification du métabolisme hépatique du médicament :
  - Le coefficient d'extraction
  
- > Le paramètre pharmacocinétique de quantification de la résorption intestinale du médicament :
  - La biodisponibilité

-> Les paramètres pharmacocinétique de quantification de l'élimination rénale du médicament :

- La clairance rénale (CL R)
- La demie vie ( $t_{1/2}$ )

-> La concentration à l'équilibre est atteinte après 5  $T_{1/2}$  (utile pour évaluer l'efficacité d'un TTT)

-> L'élimination totale d'un médicament est atteinte après 7  $t_{1/2}$  (utile pour remplacer un médicament par un autre)

-> Un médicament qui subit un cycle entéro-hépatique :

- Se caractérise par une élimination par voie biliaire
- Subit des réabsorptions après élimination expliquant le rebond des concentrations plasmatiques
- A une activité pharmacologique prolongée
- A un intérêt dans le traitement des affections biliaires en cas d'élimination sous forme active
- A un petit volume de distribution

-> La demi-vie d'un médicament est un paramètre pharmacocinétique :

- Temps nécessaire pour que la concentration plasmatique du médicament diminue de moitié
- Temps nécessaire pour l'élimination de la moitié de la dose initialement administrée
- Prévoit la durée nécessaire pour atteindre les concentrations à l'équilibre (évaluer son efficacité)
- Prévoit le délai pour l'élimination complète du médicament de l'organisme
- Peut être prolongée en cas de défaillance rénale (organes excrétoires)
- Peut être prolongée quand la molécule subit un cycle entéro-hépatique
- Peut être réduite chez un patient âgé
- Peut être mesurée graphiquement sur la courbe de décroissance de la concentration sanguine du médicament
- Caractérise un médicament donné pour un sujet donné

-> Médicament générique :

- La même quantité et même qualité du même principe actif que le médicament princeps
- La même voie d'administration et la même biodisponibilité que le médicament princeps
- Est commercialisé après expiration du brevet de la molécule mère
- A la même dénomination internationale (et non commerciale) que le médicament princeps
- A besoin d'une demande d'AMM
- Peut avoir un avantage économique
- **A la même forme galénique que le princeps**

-> L'index thérapeutique d'un médicament désigne un intervalle délimité par 2 doses distinctives :

- Dose minimale efficace
- Dose maximale tolérée

-> Cet index thérapeutique désigne :

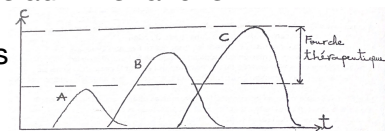
- Une marge d'efficacité pour prescrire un médicament
- Une marge au dessous de laquelle le malade risque une inefficacité thérapeutique
- Une marge au dessus de laquelle le malade peut présenter un risque toxique

-> Un médicament à marge thérapeutique étroite est caractérisé par :

- Un rapprochement entre la dose minimale efficace et la dose maximale tolérée
- Un risque (élevé) d'inefficacité ou de surdosage lors d'une interaction médicamenteuse
- Un intérêt majeur du suivi par dosage plasmatique du médicament
- Présente un grand risque de modification de sa concentration sanguine

-> Les courbes pharmacocinétiques des médicaments A, B et C après administration unique

- Le médicament A serait dans la fourche thérapeutique après plusieurs administrations
- Après 5 vie le médicament C donnerait des effets toxiques
- Après 5  $\frac{1}{2}$  vie le médicament B risque d'atteindre des doses toxiques



-> Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est le dosage plasmatique du médicament (à risque) chez un patient donné, il a un intérêt majeur :

- Médicament à marge thérapeutique étroite
- Médicament à risque (néphro)toxique mais préconisé chez un insuffisant rénal
- Médicament à pharmacocinétique très variable
- Peut être indiqué en vue d'une adaptation posologique

-> La chronopharmacologie :

- L'étude de l'influence du moment d'administration d'un médicament sur son action
- Elle reflète l'impact du moment de l'administration du médicament sur son effet thérapeutique
- Elle reflète l'impact du moment de l'administration du médicament sur sa tolérance
- Elle reflète l'impact des changements biologiques au cours de la journée sur la pharmacocinétique du médicament
- Elle explique les variations d'efficacité et de tolérance des anticancéreux en fonction de l'horaire de leur administration
- Elle explique l'intérêt du respect de l'horaire d'administration pour certaines classes thérapeutiques

### III) Pharmacodynamie :

-> La pharmacodynamie :

- C'est l'étude des effets qu'un principe actif produit sur l'organisme
- Les effets thérapeutiques d'un composé sont principalement dus à l'interaction spécifique du médicament avec ses cibles
- L'action pharmacologique désigne l'interaction du médicament avec sa cible
- L'effet pharmacologique est une conséquence de l'action pharmacologique
- Un médicament peut agir sur plusieurs cibles donnant lieu à plusieurs effets
- Un médicament peut agir sur une seule cible donnant lieu à plusieurs effets (Attention : le contraire n'est pas vrai)

-> L'interaction du médicament avec sa cible dépend des paramètres pharmacodynamiques :

- Affinité
- Sélectivité

-> Une substance sélective :

- Présente une affinité plus élevée pour le récepteur en question par rapport à d'autres récepteurs

-> La liaison médicament-récepteur :

- La sélectivité d'un médicament pour un sous type de récepteur n'est jamais absolue
- Une compétitivité sur le site de fixation par rapport au ligand endogène
- Une compétitivité sur le site de fixation par rapport au ligand antagoniste

-> L'effet pharmacologique d'un médicament :

- Est la résultante de la cascade biologique faisant suite à l'interaction médicament-récepteur
- N'aboutit pas systématiquement à un effet thérapeutique
- Peut donner lieu à un ou des effets indésirables

-> L'interaction médicament-récepteur :

- L'interaction aboutit à une action pharmacologique systématiquement
- L'interaction n'aboutit pas systématiquement à un effet pharmacologique ni thérapeutique
- L'effet pharmacologique peut être lié à la dose du médicament administré
- L'effet pharmacologique regroupe l'effet thérapeutique et l'effet indésirable

-> Parmi les caractéristiques de l'interaction médicament-récepteur :

- Affinité
- Spécificité
- Saturabilité
- Réversibilité

-> L'effet global résultant de l'interaction de deux médicaments pourra être :

- Un antagonisme (partielle ou complète)
- Une synergie additive (partielle ou complète)
- Une synergie potentialisatrice

-> Concernant les notions d'agonisme et antagonisme :

- Un agoniste pur est un analogue d'un médiateur endogène capable de provoquer une activité intrinsèque complète
- Un agoniste pur est capable de produire le même effet biologique que le ligand endogène
- Un agoniste est un médicament qui se fixe sur une cible analogique d'un médiateur endogène provoquant un effet totalement comparable
- Un agoniste partiel est un agoniste-antagoniste
- Un agoniste partiel à un Emax obligatoirement inférieur à 100%
- Un antagoniste compétitif agit obligatoirement sur le même site qu'un agoniste
- Un antagoniste peut avoir une affinité plus grande qu'un agoniste pour le déplacer
- Un antagoniste non compétitif peut agir comme antidote d'un agoniste
- Un antagoniste peut inhiber l'action de l'agoniste en agissant sur une autre cible
- Attention ! Un agoniste inverse n'est pas un antagoniste (au médiateur endogène)

-> Lors de l'association de deux médicaments, un antagonisme signifie que :

- Les deux médicaments produisent des effets opposés
- L'effet produit par l'association est inférieur à celui obtenu avec l'un des médicaments utilisé seul
- L'association peut avoir un intérêt thérapeutique lors d'une intoxication à l'un ou l'autre médicament
- Exp : Un bêtabloquant associé à un bêtamimétique / La morphine associée à la naloxone

-> La down régulation représente :

- Une réduction du nombre de récepteurs
- Une internalisation des récepteurs
- Une désensibilisation des récepteurs
- Une diminution de la synthèse des récepteurs

-> L'Up-régulation :

- Peut expliquer un état d'hypersensibilisation d'un récepteur
- Peut expliquer un phénomène de rebond en cas d'arrêt brutal d'un traitement
- Peut se manifester par une forte externalisation des récepteurs
- Se manifeste par une surproduction de récepteurs
- Peut faire suite à une down régulation

## IV) Pharmacovigilance :

-> Tout-médicament-est susceptible d'engendrer un effet indésirable

-> Le risque zéro n'existe pas

-> La prescription de plusieurs médicaments augmente le risque d'iatrogénie médicamenteuse

-> Pour le médecin praticien, l'intérêt de l'étude des EIM s'explique par :

- Tout diagnostic doit faire évoquer une origine iatrogène
- Toute suspicion nécessite de faire un lien entre la prise du médicament et la survenue de l'EIM
- Le choix d'un médicament au sein d'une classe thérapeutique est guidé par les EIM
- Le choix des doses appropriées de certains médicaments est guidé par le type d'EIM
- Les réactions allergiques sont imprévisibles dès la première prise médicamenteuse

-> L'iatrogénie médicamenteuse :

- Désigne l'ensemble des effets indésirables qui peuvent survenir suite à la prise d'un ou plusieurs médicaments
- Certains risques iatrogéniques ne peuvent être évités
- Toute personne médiquée est susceptible de développer un effet indésirable
- Tous les médicaments ont un risque d'induire un effet indésirable (il n'y a pas de risque 0)
- Toute personne médiquée est susceptible de développer un effet indésirable
- Sa fréquence de survenue est de plus en plus importante ces dernières années

- Les effets indésirables post vaccinaux sont inclus
- L'iatrogénie représente un surcoût à la prise en charge thérapeutique

-> Un effet indésirable médicamenteux est dit grave si :

- Létal
- Engage le pronostic vital
- Invalidité ou une incapacité importante ou durable
- Provoquant ou prolongeant une hospitalisation
- Cause des anomalies ou malformations congénitales
- Exemple :
  - Toxicité auditive irréversible sous un aminoside
  - Fente palatine chez un nouveau-né dont la mère était sous antivitamine K
  - Hépatite sous anti bacillaires prolongeant le séjour hospitalier du malade
  - Syndrome de Lyell sous allopurinol déclenchant une hospitalisation du malade

-> Un effet indésirable médicamenteux est dit sévère si :

- Nécessite la suspension du médicament + soins supplémentaires (pas d'hospitalisation)

-> Un effet indésirable médicamenteux est dit modéré ou banal si :

- Réversible spontanément
- Corrigible (mesures associées)
- Adaptation posologique

-> Un effet Indésirable immuno-allergique :

- Peut survenir lors de l'administration par une voie systémique du médicament
- Est un effet dose non-dépendant
- Peut prendre différentes formes cliniques (signes cliniques variées avec des atteintes viscérales)
- Dépend des susceptibilités individuelles du patient
- Peut être d'ordre cutanéomuqueux
- Est un effet imprévisible
- Peut être causé par un des excipients du médicament en cause

-> Les aminosides sont des antibiotiques provoquant de deux principales toxicités :

- Rénale
- Auditive

-> La toxicité digestive sous anti-Inflammatoires non stéroïdiens administrés par voie orale est :

- Une toxicité prévisible
- Due à une réduction de production du mucus
- Due à un pouvoir irritant de certaines molécules

-> L'activité de pharmacovigilance permet de :

- Promouvoir l'usage rationnel des médicaments
- Contribuer à l'évaluation du bénéfice/risque des médicaments après leur commercialisation
- Participer à la réduction des coûts de dépenses liées aux médicaments
- Prévenir l'iatrogénie médicamenteuse
- Faire un suivi du profil sécuritaire des médicaments

-> Les champs d'application actuels de la pharmacovigilance sont :

- L'étude du mécanisme de survenue des effets indésirables des médicaments
- L'étude des facteurs prédisposant aux effets indésirables des médicaments
- L'étude des intoxications médicamenteuses
- L'étude des erreurs médicamenteuses
- L'étude des mésusages
- L'étude pharmaco-résistance
- L'étude des addictions
- L'étude de pharmacodépendances
- L'étude des interactions médicamenteuses

-> L'étude de l'imputabilité en pharmacovigilance :

- La méthode de l'OMS est celle la plus utilisée pour uniformiser la transmission des alertes au comité international de pharmacovigilance
- Permet d'étudier le lien de causalité entre la prise médicamenteuse et l'apparition de l'effet indésirable
- Repose sur des scores tenant compte du descriptif de l'effet indésirable survenu
- Repose sur des scores tenant compte des données publiées sur le médicament en cause
- Repose sur des scores tenant compte de la sémiologie de l'effet indésirable survenu

-> Les critères chronologiques de l'étude de l'imputabilité reposent sur 3 éléments :

- Le délai d'apparition de l'effet indésirable par rapport à la prise médicamenteuse
- L'évolution de l'effet suite à l'arrêt du médicament
- L'éventuelle réapparition de l'effet s'il y a réadministration du médicament Incriminé

-> Les facteurs prédisposants à l'iatrogénie médicamenteuse peuvent être :

- L'âge avancé
- La polymédication
- La polypathologie
- La défaillance organique
- Un terrain génétique particulier (déficit enzymatique génétique...)
- Non observance thérapeutique

-> Les erreurs médicamenteuses :

- Erreur non intentionnel
- Peuvent être liés à une erreur de prescription médicale
- Peuvent être liés à une erreur de délivrance du médicament par le pharmacien
- Peuvent être liés à une erreur d'administration du médicament par un professionnel de santé
- Peuvent être liés à une erreur lors de la prise médicamenteuse par le patient

-> Cas clinique : La survenue d'épigastralgies suite à la prise orale d'ovule gynécologique prescrit dans le cadre d'une vulvo-vaginite est une : Erreur médicamenteuse

-> La déclaration d'un effet indésirable médicamenteux :

- Est faite devant toute suspicion d'effet non souhaité survenant suite à une prise médicamenteuse (même s'il s'agit d'une automédication, mesurage, surdosage, abus, ...)
- Peut se faire via une fiche de notifications ou par téléphone au centre de pharmacovigilance
- Est obligatoire (même pour un médecin qui n'a pas prescrit le médicament)
- Peut se faire par le patient
- Est utile

-> La déclaration des effets indésirables liés aux médicaments est nécessaire quelque soit le produit et le temps écoulé de leur mise sur le marché :

- Parce que les effets Indésirables apparaissent surtout sur une plus large population d'utilisateurs
- Parce qu'il existe des effets Indésirables non liés à l'activité pharmacologique du produit
- Parce que les données théoriques peuvent différer des données réelles sur le terrain
- Pour une perpétuelle amélioration des conditions de prescription

Effet indésirable	Taux d'Incidence
Fréquent	Supérieur à 5%
Occasionnel	Entre 0.1 et 5%
Rare	Inférieur à < 0.1%



Type EIM	A	B	C
Incidence	élevée	rare	très rare
Dose-dépendant	oui	non	non
Prévisible / Evitable	oui	non	+/-
Lié au mécanisme	Pharmacologique	Immuno-allergique	Toxicité chronique
Réadministration	Possible	Contre indiqué	Contre indiqué
Mortalité	Faible	Élevée	Faible
Exemple	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hépatotoxicité sous antibacillaires</li> <li>- Néphrotoxicité sous aminoside</li> <li>- Gastro toxicité sous AINS</li> <li>- Ulcération digestive sous AIS</li> <li>- Dyskaliémie et/ou Déshydratation sous diurétiques</li> </ul>	Hyperthermie majeure sous anesthésiques	

## V) Mode d'action des médicaments :

Médicament	Mécanisme d'action
Corticoïdes = Anti-inflammatoires stéroïdiens	Interaction avec un récepteur nucléaire
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	Inhibition enzymatique
Insuline	Interaction avec un récepteur enzymatique
Diurétique	Inhibition transport ionique
Benzodiazépines	Récepteur-canal/ R-GABA
Oméprazole	Inhibition de la pompe à proton
Laxatifs	Inhibition physico-chimique
Anticancéreux	Interaction avec l'ADN
Antibiotique, Antiviraux, Antifongiques	Interaction avec micro-organisme

-> Médicaments majoritaire aujourd'hui sur le marché : interaction avec un récepteur

-> Les propriétés pharmacologiques des glucocorticordes :

- Sont de puissants anti-inflammatoires
- Sont des anti-allergiques

-> Concernant les AINS :

- Leur administration intramusculaire ne doit pas dépasser les 3 jours
- Leur co-prescription à une corticothérapie majeure le risque gastro-toxique
- La forme cutanée est réservée aux zones thérapeutiques accessibles
- La forme rectale peut prédisposer à un ulcère digestif

-> Le mécanisme d'action de certaines classes thérapeutiques:

- Le paracétamol a un mécanisme méconnu
- Les laxatifs à base de fibres agissent par des mécanismes physicochimiques

-> Le Paracétamol :

- Est un antalgique ayant un bon profil de tolérance
- Est un antipyrétique de première intention
- Le métabolisme hépatique du paracétamol donne lieu à un métabolite réactif
- Le métabolite réactif est détoxifié par voie naturelle du glutathion
- L'effet toxique du paracétamol se manifeste en cas de non-respect des délais de prise
- Le mécanisme toxique du paracétamol est dose dépendant
- N-acétyl-cystéine est l'antidote en cas d'intoxication

-> La toxicité digestive sous anti-inflammatoires non stéroïdiens administrés par voie orale est :

- Due à une inhibition de la cyclooxygénase 1
- Due à une réduction de production du mucus
- Due à un pouvoir irritant de certaines molécules
- Un effet dose dépendant
- Toxicité prévisible

-> Parmi les actions des médicaments parasympholytiques (ou atropiniques) :

- Tachycardie
- Relaxation de l'intestin
- Relaxation des bronches
- Contraction du sphincter vésical
- Mydriase

## VI) Interactions médicamenteuse :

-> Interaction médicamenteuse de type potentialisatrice :

- L'amoxicilline associée à l'acide clavulanique
- Le triméthoprim associé au sulfaméthoxazole

-> Les interactions médicamenteuses :

- Peuvent être recherchées pour contourner/majorer le risque de survenue des effets indésirables
- Peuvent être recherchées pour élargir un spectre d'activité
- Peuvent être recherchées pour un effet antidote
- Peuvent être recherchées pour neutraliser un surdosage
- Peuvent augmenter l'effet thérapeutique
- Peuvent être source d'échec thérapeutique
- Peuvent faire l'objet d'associations fixe entre deux ou plusieurs principes actifs
- Peuvent amplifier un risque toxique des médicaments co-administrés
- Peuvent être prévenues
- Sont souvent prévisibles et évitables
- Sont proportionnelles au nombre des médicaments prescrits
- Modification qualitative ou quantitative des effets d'un médicament par un autre médicament
- Peuvent augmenter la gravité des effets indésirables des médicaments associés
- Peut être due à une interaction entre aliment et médicament administré par voie orale
- Augmente le risque d'iatrogénie médicamenteuse
- Peuvent être à l'origine d'une décision de contre-indication d'un médicament
- Peuvent modifier la balance bénéfice/risque pour le patient
- Peuvent être bénéfiques
- Ne peuvent être la cause d'un retrait du marché d'un produit
- Peuvent modifier les modalités de prescription des médicaments co-prescrits
- Peuvent survenir au moment de l'élimination des médicaments en cause

-> Les interactions pharmacocinétique :

- Sont rares
- Peuvent être évitables
- La famille des cytochromes P450 y joue un rôle majeur
- Peuvent survenir avec des médicaments modifiant le pH gastrique (antiacides)
- Peuvent résulter d'une compétition sur les sites de fixation aux protéines plasmatiques
- Les médicaments inducteurs enzymatiques peuvent être responsables d'une diminution de l'effet d'un médicament pris en même temps
- Le passage hépatique y joue un rôle majeur
- Peuvent survenir lors de la phase de réabsorption tubulaire rénale

-> Les interactions médicamenteuses pharmacodynamiques :

- Peuvent être recherchées pour la prise en charge d'une intoxication médicamenteuse
- Peuvent être dues aux modes d'action antagonistes des médicaments associés
- Peuvent être dues aux modes d'action complémentaires des médicaments associés
- Sont généralement prévisibles
- Sont plus fréquentes que les interactions pharmacocinétiques

-> Les niveaux de contraintes des interactions médicamenteuses :

- L'association déconseillée : association avec une surveillance régulière du patient
- Précautions d'emploi : recommandations simples doivent être respectées lors de l'association
- A prendre en compte : le risque d'interaction est négligeable
- Les contre-indications absolues : risque majeur pour le patient et la prescription représente une faute médicale en dehors d'un consentement du patient
- Contre-indication relative : cas d'indication incontournable avec information du patient, on doit justifier l'intérêt de prescrire malgré qu'il y ait association contre-indiquée

-> Les interactions médicamenteuses peuvent représenter une source de variation de réponse aux traitements par :

- Potentialisation de l'effet pharmacologique d'un ou des produits administrés
- Inhibition de l'activité pharmacologique d'un ou des produits administrés
- Augmentation de la concentration sanguine d'un ou des produits administrés
- Diminution de la concentration sanguine d'un ou des produits administrés
- Interaction physico-chimique entre les produits après leur administration

-> Cas clinique : Un anti-hypertenseur associé à un pansement gastrique (pour épigastralgie) a provoqué une HTA considéré comme un événement indésirable du à une interaction médicamenteuse, il est alors nécessaire de respecter des précautions d'emploi comme par exemple différer les prises de l'anti-hypertenseur et du pansement gastrique d'au moins 2h

-> Cas clinique : Pour un patient sous ATB à action systémique associé à un pansement gastrique, le risque est un sous dosage, résistance au ATB et donc un échec thérapeutique et une pullulation microbienne, cette interaction médicamenteuse se passe au niveau de l'absorption, le niveau de contrainte de cette association médicamenteuse nécessite donc des précautions d'emploi ainsi il faut conseiller une prise décaler de quelques heures entre les deux médicaments

-> Cas clinique : Devant l'association de 2 médicaments (A et B) ayant un taux de fixation protéique élevé, le paramètre à connaître pour chaque médicament afin d'anticiper l'interaction médicamenteuse : Les constantes d'affinité

## **VII) Prescription chez les terrains particuliers :**

-> Devant une insuffisance hépatique modérée, le plus approprié est de prescrire un antalgique avec le E le plus bas

-> Le choix des médicaments lors de la prescription chez le sujet âgé :

- Molécules à marge thérapeutique large
- Prescrire le moins de médicaments possibles
- Prescrire les molécules à prise unique journalière
- Prescrire les doses minimales efficaces
- Éviter la forme intra rectale
- Privilégier les molécules ayant une demi-vie courte

-> La liste des médicaments dits à haut risque chez le sujet âgé comporte :

- Les psychotropes
- Les anticoagulants
- Les antiarythmiques

-> La réponse thérapeutique chez le sujet âgé peut être diminuée à cause de :

- Ralentissement de la vidange gastrique
- L'augmentation du pH gastrique
- La diminution de la vitesse du transit intestinal
- La diminution du flux sanguin
- La diminution du débit sanguin tissulaire
- La diminution du taux de fixation des protéines
- Diminution de l'état d'hydratation
- Diminution de la masse maigre
- Réduction de la conjugaison des médicaments
- Dénaturation ou modification de la structure des récepteurs
- La diminution du flux sanguin rénal
- Diminution de la filtration glomérulaire
- Diminution du capital néphrotique
- Diminution de la sécrétion tubulaire
- Diminution du métabolisme hépatique
- Diminution de la synthèse de l'albumine
- Diminution de la régulation réflexe de certaines fonctions de l'organisme
- La non observance thérapeutique
- La modification de la vascularisation tissulaire
- La modification de la sensibilité des récepteurs
- La dérégulation des fonctions de l'homéostasie

-> Potentiels impacts pharmacologiques dus aux modifications physiologiques chez le sujet âgé :

- Augmentation de la fréquence des effets indésirables
- Augmentation de la gravité des effets indésirables
- Diminution de la réponse thérapeutique
- Risque d'apparition d'effet thérapeutique inverse
- Sous production de récepteurs

-> Les troubles cognitifs chez le sujet âgé influencent la réponse thérapeutique en affectant :

- La compréhension du TTT
- L'observance du TTT

-> Concernant la prescription médicamenteuse chez l'insuffisant rénal :

- L'adaptation posologique est de mise pour les médicaments à élimination rénale
- Les doses sont réduites en fonction du débit de filtration glomérulaire
- Les doses sont calculées selon des formules bien prédéfinies
- L'élargissement de l'intervalle des ré-administrations peut être proposé
- Réduction des doses + prolongation du rythme d'administration peuvent être proposées à la fois
- Choisir les molécules à demi-vie courte
- Le dosage plasmatique en cas de molécules à toxicité rénale

-> Les particularités de la prescription chez l'insuffisant hépatique sont :

- Prescrire des doses en fonction du taux des transaminases hépatiques
- Proscrire les médicaments hépatotoxiques
- Éviter les médicaments à profil « pro-médicament »
- Calculer les doses recommandées en fonction du taux de prothrombine
- Recommander les molécules de bas coefficient d'extraction hépatique

-> Particularités pharmacologiques chez la femme enceinte pouvant impacter sur la balance bénéfice /risque du médicament :

- Modification PH gastrique et de la motilité intestinale
- Modification du volume de distribution du médicament
- Modification du profil métabolique du médicament
- **Modification de la clairance rénale**
- Affection gestationnelle peut augmenter le risque du passage placentaire

-> Les critères de choix pour prescrire un médicament chez une femme enceinte :

- Choisir une molécule anciennement mise sur le marché
- Choisir la molécule en tenant compte du calendrier conceptionnel
- Préférer une molécule à haut poids moléculaire
- Eviter les molécules à risque tératogène inconnu
- Prescrire à doses minimales efficaces
- Eviter toute prescription inutile pendant la grossesse
- Avoir tjrs le réflexe de demander la date des dernières règles pour une femme en âge de procréer

-> Les modifications pharmacologiques au cours de la grossesse peuvent Impacter sur la balance bénéfice/risque du médicament prescrit avec un éventuel retentissement sur :

- Les deux +++
- La femme
- Le fœtus

-> Les règles de la prescription médicamenteuse chez la femme allaitante sont :

- Prescrire les doses minimales efficaces
- Suspendre l'allaitement en cas de prescription douteuse (risque méconnu)
- Faire allaiter le nourrisson à distance du pic plasmatique du médicament utilisé
- Prescrire des molécules autorisées en usage pédiatrique

-> Le passage placentaire des médicaments :

- Peut présenter un risque tétragone pour le fœtus
- Peut contre-indiquer la prescription de certaines molécules durant la grossesse
- Est plus important si la molécule à un bas poids moléculaire
- Dépend du stade de la grossesse
- Doit vous faire penser à demander la date des dernières règles avant de prescrire des médicaments à risque chez une femme en âge de procréer

-> L'élimination lactée des médicaments est étudiée en préclinique, mais les résultats de ces études ne sont pas fidèlement extrapolables à l'Homme




-> Le passage lacté des médicaments :

- Est plus important pour les molécules lipophile
- Est plus important si la molécule a un faible poids moléculaire
- Est plus important au moment du pic plasmatique maternel
- Peut contre-indiquer la prescription des molécules (certaines classes thérapeutiques) non autorisées chez l'enfant
- Peut justifier une suspension de l'allaitement maternel en cas de risque méconnu
- Représente une quantité non négligeable du médicament pour le nourrisson
- Représente un taux théorique faible de passage
- Se fait lors de l'étape de l'élimination du médicament

## **VIII) Règles de la prescription médicamenteuse :**

-> Les règles générales de la prescription :

- La date doit être obligatoirement mentionnée sur l'ordonnance
- Le nom, coordonnées/adresse et la signature du médecin sur l'ordonnance sont obligatoires
- Le nom, âge, sexe et poids du patient sur l'ordonnance sont obligatoire
- L'ordonnance est obligatoire pour les médicaments listés
- Le type de papier sur lequel est rédigée l'ordonnance est libre
- La prescription du TTT et les bilans paracliniques doivent être sur différentes ordonnances
- La même ordonnance peut contenir des règles hygiéno-diététiques associées au traitement

Médicaments	Liste 1 Tableau A	Liste 2 Tableau B	Liste 3 Tableau C
Risques	Toxique dans les conditions normales d'emploi	Moins toxique, dangereuse conditions anormales d'emploi	Psychotrope, Toxicomanie (toxicomanogène + dépendance)
Présentation			
Renouvellement	Interdit Sauf mention contraire Sans possibilité d'excéder 12 mois	Possible pendant 6 mois sauf mention contraire	Pas de renouvellement à partir de la même prescription
Ordonnance	Médicale		Sécurisée (écrite en toutes lettres)
Durée prescription	Moins de 3 mois		7 à 28 jours
Pharmacien	Ne peut pas légalement les conseillés/délivrés	ne délivre que la quantité D'1 mois de TTT	Doit conserver une copie des ordonnances pour une durée de 3ans

-> Les médicaments dits stupéfiants :

- Prescrites sur une ordonnance sécurisée
- Leur dosage et durée de traitement doivent être inscrits en toutes lettres
- Délivrés avec conservation d'une copie de la prescription par le pharmacien + médecin traitant
- Sont des médicaments qui présentent sur leur emballage un rectangle rouge plein
- Nécessitent des règles strictes de leurs prescription
- Sont prescrits à des durées restreintes/conditionnée
- Sont prescrits à des durées dépendantes de la molécule et de la voie d'administration
- Sont des produits à risque toxicomanogènes
- Peuvent entraîner une pharmacodépendance

-> Les médicaments en vente libre :

- Peuvent présenter des risques pour le patient (exp : toxiques en cas de mesusage)
- Nécessite un suivi de pharmacovigilance
- Sont des médicaments non listés
- Peuvent être prescrits sur une ordonnance
- Peuvent être délivrés en conseil officinal
- Peuvent être vendus en pharmacie
- Peuvent être remboursables
- Au Maroc, le paracétamol et l'ibuprofène font partie de cette liste

-> L'ordonnance :

- La prescription a une durée limitée
- Certains médicaments être prescrits par un médecin généraliste sans restriction
- Certains médicaments prescrits sur ordonnance sont remboursables
- Les prescripteurs sont les médecins et les chirurgiens dentistes

-> Les éléments qui doivent figurer dans l'ordonnance sont :

- L'âge du patient
- Le poids du patient
- La date de la prescription
- L'identifiant du prescripteur

- > Les modalités légales de la rédaction d'une ordonnance :
  - L'ordonnance ordinaire peut contenir des médicaments non listés ou en vente libre
  - L'ordonnance bizonale est destinée aux malades ayant des affections de longue durée
  - L'omission du nom du malade peut invalider la recevabilité de l'ordonnance
  - La posologie des médicaments à risque toxicomane est écrite en toutes lettres
- > Le terme observance thérapeutique désigne :
  - Le respect des modalités de prise médicamenteuse par le patient
- > Une mauvaise observance d'un malade à son traitement peut être due à :
  - Ordonnance délivrée sans explication
  - Multiplications des ordonnances
  - Un grand nombre de médicaments prescrits
  - L'âge avancé du malade
  - Forme galénique non adaptée à l'âge du patient
- > Facteurs prédisposants à la non observance thérapeutique :
  - Polymédication
  - Age avancé
  - Prises journalières multiples
  - Insuffisance de l'information et de l'explication du TTT
- > La non amélioration d'un patient après TTT (après 5 t<sub>1/2</sub>) peut être expliquée par :
  - Non observance du traitement par le patient
  - Diminution de la biodisponibilité du médicament
  - Diminution de l'absorption intestinale
  - Augmentation (du transit) des pertes digestives de l'antibiotique (lié à une diarrhée...)
  - Antibiotique non adapté au germe
- > La substitution :
  - Désigne le remplacement d'un princeps par un générique lors de la délivrance
  - Le prescripteur peut noter « non substituable » pour ne pas autoriser la substitution
- > La durée légale de prescription des médicaments :
  - 7 jours pour l'anesthésique type Fentanyl Injectable
  - 28 jours pour les hypnotiques benzodiazépines
  - 28 jours pour le Fentanyl patch