



REMERCIEMENTS


Gloire et Louange à Allah Seigneur des mondes le miséricordieux,
nous **LE** remercions de nous avoir donnés la force et la volonté pour
mener à bien notre travail.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements pour Dr **KESSAL Fetta**
pour nous avoir donnés l'opportunité d'effectuer ce travail, pour son
aide, conseils et son soutien constant.

Nous remercions également les membres de jury, Dr **IGUEBLLALEN**
Sarah (Présidente), Dr **NAAMANI Naima** (Examinatrice), Dr
BENAHMED Yasmina (Examinatrice) qui nous ferons l'honneur
d'évaluer ce modeste travail.

Nous remercions Dr **CHERRIFI** chef de service de laboratoire
microbiologie à CHU de Tizi-Ouzou.

Que tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de
ce travail, l'expression de notre profonde gratitude.





Dédicace

Je dédie ce mémoire de fin d'études :

*A mon père « **AHMED** » Allah Yarhmou.*

*Voilà **Maman**, reçois ce travail en témoignage de tous les espoirs que tu avais placés en moi.*

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

*A **mon frère MOHAMMED**, sans tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour. Merci d'être toujours à mes cotés.*

*A **mon frère Brahim**, t'es toujours présent par tes conseils, ton encouragements tout au long de mes études. MERCI*

*A mes sœurs **HAYAT-TITA, AMINA, AMEL** et leurs maris **ALI** et **YOUCEF**, je vous remercie pour votre hospitalité sans égal et votre affection si sincère.*

*A mes deux petites neveux **ISLEM** et **AMER** je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, et de réussite.*

*A **mon enseignante et encadreur Dr KASSEL FATTA** ; Merci pour votre disponibilité, votre patience et vos encouragements, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps que vous avez bien voulu nous consacrer.*

*A **ma très chère amie KARIMA (mon KAGHI)**, qui a été toujours à mes cotés, soutenue et encouragée, je te souhaite une vie et un avenir professionnels et personnels pleins de bonheur et de réussite.*

*A mes binômes chère **DALILA, KARIMA** en témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs que nous avons passé ensemble, je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

À tous mes amis et mes collègues que je n'ai pas cités et à tous ceux qui me connaissent. Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

Fatchi



Dédicace

Je dédie ce mémoire de fin d'étude

A mes très chers parents : voici enfin le fruit de tant d'année de sacrifice et de patience je vous suis entièrement reconnaissante pour cette inestimable compréhension. Ce travail est avant tout le vôtre. Que Dieu vous préserve, vous accorde santé, bonheur, et vous protège de tout mal.

A mes chers frères Saïd, Sofiane, Farid.

A mes chères sœurs Ouiza, Saliha et Nacera.

A tous mes neveux et toutes mes nièces.

A toute ma grande famille « mes oncles et tantes, à mes cousins et cousines ».

A mes proches binômes : Dalila et Fatiha pour les instants de joie partagés en leur compagnie, leurs gentillesse, leur assistance et leur soutien.

A mes meilleures amies Lila, Dalila et Fahima Pour tous les moments qu'on a passé ensemble merci pour votre soutien et courage.

Maka



Dédicace

Je dédie ce travail

À ma raison de vivre, ma mère

À mon père, ma source de courage et d'énergie

Qui m'a appris le goût du travail et tant d'autres valeurs

Que Dieu vous préserve, vous accorde santé, bonheur, et vous protège de tout mal.

À mes chers frères Djamel, Mouloud, Med Saïd, Samid, Rabah.

À mes sœurs Malika, Jila, Rachida.

À toute ma grande famille «mes oncles et tantes, à mes cousins et mes cousines »

À mes proches amies : Nadia, Souad, Sabrina, Fahima, Saliha....je vous remercie pour votre patience.

À mes binômes : Karima, Fatima que je n'oublierais jamais.

Sans l'aide de qui je ne serais jamais arrivé là où je suis aujourd'hui.

Dalila

Table des matières

Liste des abréviations	i
Liste des figures.....	ii
Liste des tableaux	iii
Introduction générale.....	1
Objectifs	3

Partie bibliographique

Chapitre I : Généralités sur les médicaments

1. Définition d'un médicament	4
2. Composition d'un médicament	4
2.1. Principe actif	4
2.2. Excipient	5
2.2.1. Critères de choix des excipients	8
3. Classifications des médicaments	8
3.1. Médicament princeps	8
3.2. Médicament générique	9
4. Les étapes d'élaboration d'un médicament	9
5. Les formes pharmaceutiques et classification	11
5.1. Selon la forme pharmaceutique	11
5.1.1. Formes liquides	12
5.1.2. Formes solides	12
5.1.2.1. Comprimés	12
5.1.2.2. Gélules	12
5.1.2.3. Poudres	12
5.1.2.4. Granulés	12
5.1.3. Formes semi-solides	12
5.2. Selon la voie d'administration	13
5.3. Selon la méthode thérapeutique	14
5.3.1. Allopathie	14
5.3.2. Homéopathie	14
5.4. Selon le système de libération du PA	14
5.4.1. Forme à libération accélérée	14
5.4.2. Forme à libération retardée	14

5.4.3. Forme à libération prolongée et séquentielle.....	14
6. Pharmacocinétique d'un médicament.....	14
6.1. Pharmacocinétique descriptive : les processus de l'ADME.....	15
6.1.1. Absorption.....	15
6.1.2. Distribution.....	15
6.1.3. Métabolisme.....	15
6.1.4. Elimination.....	16
6.1.4.1. Elimination rénale.....	16
6.1.4.2. Elimination digestive.....	16
6.1.4.3. Elimination salivaire.....	16
6.1.4.4. Elimination pulmonaire.....	16
6.1.4.5. Elimination lactée.....	16
6.1.4.6. Elimination sudorale.....	16
6.2. Relation entre biodisponibilité et la dose de médicament.....	17
6.2.1. Pourquoi connaître la biodisponibilité ?.....	17
7. La pharmacodynamie d'un médicament.....	17
7.1. Effets secondaires.....	17
8. Rappels biopharmaceutiques.....	19
8.1. Phase biopharmaceutique.....	19
8.1.1. Libération.....	19
8.1.2. Dissolution.....	20
9. En pharmacologie clinique : Comment le médecin choisit la dose et la posologie ?.....	20
9.1. La première dose.....	20
9.2. La dose habituelle.....	21

Chapitre II : L'adaptation posologique

1. La posologie.....	22
2. Méthodes courantes pour la sélection de la posologie.....	22
3. Influence de la variabilité sur la Pharmacocinétique/pharmacodynamique.....	22
4. Conséquence de la variabilité.....	23
5. Préparation des doses adaptées.....	24
5.1. Généralités.....	24
5.2. Bonnes pratiques de préparation.....	25
5.3. Préparation des doses adaptées.....	26
5.4. Déconditionnement des spécialités (BPP).....	26

5.5. Les prérequis à la réalisation de toute préparation	28
5.6. Préparation.....	28
5.7. Définir une nouvelle DLU pour les médicaments reconditionnés	29
5.8. Choisir un matériel de reconditionnement	29
5.9. Contrôle	30
5.10. L'assurance qualité	30
5.11. La documentation	31
5.12. Règles générales	31
5.13. Les documents	32
6. Méthode de préparation des gélules	33
6.1. Dans l'industrie	33
6.2. Le mélange	34
6.3. Le remplissage des gélules	34
7. Rôle du pharmacien dans l'adaptation posologique	34
7.1. La relation entre pharmacien et les autres professionnels de santé	34
7.2. La relation médecin-pharmacien	35

Chapitre III : Adaptation posologique en pédiatrie

1. Spécificités de la population pédiatrique.....	38
2. Classification de la population pédiatrique selon la FDA	38
3. Piliers de l'optimisation thérapeutique en pédiatrie	40
3.1. Particularité pharmacocinétique	40
3.1.1. Absorption	40
3.1.2. Distribution	41
3.1.3. Métabolisation	42
3.1.4. Elimination rénale	42
3.2. Particularités pharmacodynamiques	43
3.2.1. L'immaturation de la réponse pharmacodynamique.....	43
3.2.2. Les effets indésirables spécifiques à la pédiatrie.....	44
3.3. Pharmacogénétique en pédiatrie	45
3.4. Autres particularités.....	45
4. Médicament et enfant	45
4.1. La problématique de prescription en pédiatrie	47
4.2. Règle de prescription	47
4.3. L'administration du médicament	48

4.4. Problèmes posés par l'administration orale des médicaments à l'enfant	48
5. L'adaptation posologique en pédiatrie	49
6. L'adaptation des formes galéniques (formes sèches) de l'adulte à l'enfant	52
7. Observance thérapeutique et formes galéniques (formes sèches)	53
7.1. Formes galéniques orales sèches : alternatives	54
8. Rôle de conseils du pharmacien en pédiatrie	54

Chapitre IV : Adaptation posologique en cardiologie

1. L'adaptation posologique en cas d'insuffisance cardiaque	56
1.1. Définition de l'insuffisance cardiaque	56
2. Clinique de l'insuffisance cardiaque	56
2.1. Insuffisance cardiaque gauche, droite, globale.....	56
2.2. IC aigue ou chronique	57
2.3. IC de bas débit ou de haut débit	57
2.4. IC systolique ou diastolique	58
3. Suivi thérapeutique et pharmacologique	58
3.1. Définition et intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique	58
3.2. Intervalle thérapeutique	59
3.3. Pharmacocinétique du médicament.....	59

Chapitre V : Contrôle microbiologique de surface et d'air du local

1. Présentation des différentes méthodes de contrôle de la propreté des surfaces	61
1.1. L'écouvillonnage.....	61
1.2. Chiffonnage	61
1.3. Méthodes par imprégnation de gélose.....	62
2. L'aéraulique	62
2.1. La filtration.....	62
2.2. Contrôle microbiologique de l'air	63
2.2.1. Méthode par sédimentation – prélèvement passif de l'air.....	63
2.2.2. Méthode par aspiration – prélèvement actif de l'air.....	63

Chapitre VI : Les contrôles pharmaco techniques

1. Définition de gélules.....	64
2. Intérêt des gélules dans l'adaptation posologique, préparations galéniques et différentes applications.....	64
3. Conservation des Capsules	64
4. Les contrôles pharmacotechniques des gélules	65

4.1. Test d'uniformité de masse	65
4.2. La désagrégation des capsules	66
4.3. Essai de dissolution des formes solides	66
4.4. Les uniformités de teneur	67
4.5. L'uniformité de dose des préparations unidoses	69

PARTIE PRATIQUE

Chapitre I : Matériels et méthodes

1. Réalisation de sondage	70
2. Préparations des doses adaptées au laboratoire de pharmacie galénique	70
2.1. Matériel utilisé	71
2.2. Le mélange	73
2.3. Le remplissage des gélules	74
2.4. Médicaments candidats à l'étude	75
2.4.1. Exemple des cas clinique	75
2.4.1.1. Captopril 25mg	75
2.4.1.2. Analyse d'ordonnance	75
2.4.1.3. Posologie et mode d'administration	77
2.4.1.4. Posologie pour la population pédiatrique	77
2.4.1.5. Conservation	78
2.4.1.6. Durée de validité	78
2.4.2. Bisoprolol 5mg	78
2.4.2.1. Analyse d'ordonnance	80
2.4.2.2. Posologie et mode d'administration	80
2.4.2.3. Conservation	80
2.4.2.4. Durée de validité	80
2.4.3. Acénocoumarol 4mg	80
2.4.3.1. Analyse d'ordonnance	81
2.4.3.2. Posologie et mode d'administration	83
2.4.3.3. Conservation	83
2.4.3.4. Durée de validité	83
2.4.4. Amiodarone 200 mg	83
2.4.4.1. Analyse d'ordonnance	84
2.4.4.2. Posologie et mode d'administration pour toutes les populations	86
2.4.5. Isoniazide 60mg	86

2.4.5.1. Analyse d'ordonnance	87
2.4.5.2. Mode d'administration.....	88
2.4.5.3. Conservation.....	88
2.4.5.4. Durée de validité	88
3. Contrôle microbiologique de surface et d'air.....	89
3.1. Réalisation des prélèvements de surface	89
3.2. Réalisation des prélèvements d'air.....	90
4. Contrôle pharmaco technique de gélules préparées	90
4.1. Etude de l'uniformité de masse	90
4.2. Essai de dissolution des formes solides.....	91
4.3. Etude de l'uniformité de teneur	92

Chapitre II : Résultats et discussions

1. Application pratique	93
2. Résultat des prélèvements des surfaces	95
3. Résultat des prélèvements d'air.....	96
4. Résultat des contrôles pharmacotechniques	97
5. Discussion des résultats	99

Conclusion générale.....	101
---------------------------------	------------

Recommandations	102
------------------------------	------------

Bibliographie

Annexes

Liste des abréviations

ADME : absorption distribution métabolisme excrétion

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Afssaps: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANC : autorités nationales compétentes (autorité réglementaire)

ANSM : agence nationale de sécurité de médicament et des produits de santé

API: Active pharmaceutical ingredient (principe actif pharmaceutique)

ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

ASHP: American Society Of Hospital Pharmacist

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

AVK : anti vitamine k

BBPO : bonne pratique de préparation officinale

BGN : bacille gram négatif

BGT : bouillon glucosé tamponné

BNP : peptide natriurétique de type B

BPF : bonnes pratiques de fabrication

BPL : bonne pratique de laboratoire

BPP : bonnes pratiques de préparation

BPPH : bonnes pratiques de préparation hospitalière

BUD: Beyond use date

CHI: concentration minimale d'inhibition

CHMP: Committee for medicinal products for human use

CHU : centre hospitalo-universitaire

CHUV : Centre hospitalo-universitaire de vaudois

CLcr : clairance de la créatinine

Cp : comprimé

CRP : concentration réactive protein

CV : coefficient de variation

CYP: Cytochrome

DAH: diurétique de l'anse de henlé

DAMM : demande d'autorisation de mise sur le marché

DCI : dénomination commune internationale

DE : décision d'enregistrement

DLU : date limite d'utilisation

DOPA : décarboxylase (cf antiparkinsoniens) association d'ATB

ECG : électrocardiographie

EMA : agence européenne des médicaments

FA : fibrillation auriculaire

FDA: food and drug administration

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HUG : hôpital universitaire Genève

IC : insuffisance cardiaque

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IEM : index d'écart moyen

Impératif des 5B : administrer le bon médicament

INR : International Normalised Ratio

IRUS : infirmiers responsable d'unités de soins

IV : intra veineuse

LGA : Laboratoire des gélules et enzymes

M1 : adrénergique alpha bloquant

M2 : antidépresseur imipraminique

MDT : médicament

MTEV : maladie thromboembolique veineuse

OMS : organisation mondiale de la santé

PA : principe actif

PD : pharmacodynamie

PIP : plan d'investigation pédiatrique

PK : pharmacocinétique

PUI : pharmacie à usage intérieur

QSP : quantité suffisante pour

QT: Temps de quick

RAA : rénine angiotensine aldostérone

SN: Système nerveux

TIH : thrombopénie induite par l'héparine

Tm: temps moyenne

To: temps théorique

TP : temps de prothrombine

USP : United states pharmacopea

VMC : ventilation mécanique contrôlée

WSV : variabilité intra individuelle

Glossaire

- **Enzyme des facteurs de coagulation vitamine K dépendant** : facteurs de coagulations
- **Protéine C** : protéine qui apparaît dans le sang lors d'une inflammation aiguë.

Protéine S : appelé aussi la scléroprotéine, est une protéine fibreuse

- **Temps de Quick** : permet de mesurer la vitesse de coagulation du sang.
- **INR** : ou taux de prothrombine représente le temps de coagulation d'un plasma sanguin pauvre en plaquettes en présence de facteurs tissulaires
- **IEC** : inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- **ARAI** : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine
- **Sténose sur rein unique** : sténose d'une ou des deux artères rénales le plus souvent dû à l'athérosclérose (notamment chez le sujet âgé).
- **fistule artério-veineuse** : anastomose d'une artère et d'une veine le plus souvent radiale ou humorale.
- **Béribéri** : maladie causé par déficit en vitamine B1.
- **Septicémie** : maladie provoquée par développement des germes pathogènes dans le sang.
- **maladie de Paget** : maladie osseuse causée par une accélération du remodelage osseux.

Liste des figures

Figure 1 : Les différentes étapes du développement d'un médicament	10
Figure 2 : Cycle de vie simplifié d'un médicament	10
Figure 3 : Classification des médicaments selon la forme pharmaceutique.....	11
Figure 4 : Relation entre pharmacocinétique et pharmacodynamie	19
Figure 5 : Relation entre phase biopharmaceutique, phase pharmacocinétique et phase pharmacodynamique	20
Figure 6 : Schéma de certaines sources de variabilité dans les relations PK/PD	23
Figure 7 : Relation pharmacien, médecin et patient.....	37
Figure 8 : Arbre décisionnel et règles de prescription chez l'enfant.....	47
Figure 9 : Exemple de graphique représentant les uniformités de teneurs des préparations unidoses prenant en compte les limites de la Pharmacopée Européenne 9	68
Figure 10 : Principe d'utilisation des abaques permettant de déterminer le volume de poudre nécessaire pour remplir les gélules à préparer, d'après l'ordre national des pharmaciens.....	72
Figure 11 : Gélulier manuel	74
Figure 12 : prescription pédiatrique de Captopril.....	75
Figure 13 : prescription cardiologique de Bisoprolol 1,25mg.....	79
Figure 14 : prescription cardiologique de L'Acénocoumarol 0,25mg	81
Figure 15 : prescription pédiatrique de L'Amiodarone 21mg.....	84
Figure 16 : prescription pédiatrique de L'Isoniazide 60mg	87
Figure 17 : Technique d'écouvillonnage.....	90
Figure 18 : Gélulier vide	93
Figure 19 : Les différentes étapes de préparation en adaptation posologique.....	93

Figure 20 : Les étapes de remplissage des gélules de furosémide 4 mg	94
Figure 21 : Les résultats après la culture sur les trois milieux (Hektoen-GSC-Chapman)	96
Figure 22 : Résultats de prélèvement de l'air	97
Figure 23 : La pesé	97
Figure 24 : Dissolutest à palette tournante type 1	98

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différents types d'excipients.....	6
Tableau 2 : Voie d'administration des différentes formes pharmaceutiques	13
Tableau 3 : Classification de la population pédiatrique selon la FDA.....	39
Tableau 4 : Classification de la population pédiatrique selon le comité des médicaments à usage humain	39
Tableau 5 : Pourcentages limites imposés par la pharmacopée européenne 9 ^{ème} édition, dans les uniformités de masse des capsules.....	65
Tableau 6 : Capacité de remplissage des gélules d'après LGA en volume (ml).....	73
Tableau 7 : Les cas cliniques étudiés	74
Tableau 8 : Produits commercialisées en ALGERIE selon la nomenclature algérienne 2018/2019 (Captopril)	75
Tableau 9 : Produits commercialisées en ALGERIE selon la nomenclature algérienne mise à jour 2014 (Bisoprolol)	78
Tableau 10 : Produits commercialisées en ALGERIE selon la nomenclature algérienne mise à jour 2014 (Acénocoumarol).....	80
Tableau 11 : Produits commercialisées en ALGERIE selon la nomenclature algérienne mise à jour 2014 (Amiodarone)	83
Tableau 12: Produits commercialisées en ALGERIE selon la nomenclature algérienne mise à jour 2014 (Isoniazide).....	86
Tableau 13 : Résultats des prélèvements de surface	95
Tableau 14 : Calcul des masses du test pharmacotechnique.....	98
Tableau 15 : Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse pour les gélules de furosémide préparées.....	99

Introduction

Introduction générale

L'atteinte d'un meilleur effet thérapeutique par une posologie effective et adapté aux besoins spécifiques des patients est un but de tout praticien car le succès de la thérapie dépend en grande partie du fait que les effets thérapeutiques du médicament soient atteints et que ses effets secondaires soient limités.

Pour atteindre ce but, une bonne utilisation du médicament est cruciale et conduit à une amélioration de la posologie, cette dernière se compose de la voie d'administration, définie au cours du développement du médicament, la dose (quantité administrée) et sa fréquence d'administration. Les deux derniers aspects définissent le régime d'administration du médicament.

Dans la pratique médicale, il existe un domaine complexe et en grande partie inexploré, celui de l'adaptation de la médication et de la posologie au vécu particulier du malade, en fonction de son âge, de son poids, de son sexe, de son passé médical, de ses autres pathologies, de ses allergies, de sa sensibilité à telle ou telle molécule et de ses addictions.

En pratique pharmaceutique, les produits préparés par les pharmaciens sont en très petites séries et se répartissent en trois catégories :

- ❖ Les préparations officinales, reprenant les formules inscrites au formulaire ou à la pharmacopée;
- ❖ Des préparations magistrales : sont les médicaments préparés extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé ;
- ❖ Et enfin, les préparations pour adaptation de dose qui sont des adaptations posologiques et qui est l'objectif de notre étude, voir galénique, du médicament existant ; sont généralement des préparations pédiatriques, cardiologiques et parfois gériatriques. Elles sont préparées au niveau du laboratoire de pharmacie galénique en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée et sont destinés à être dispensé sur prescription médicale à un ou plusieurs patients dans le dit hôpital [1].

L'absence d'adaptation posologique peut aussi être liée à la méconnaissance des médicaments nécessitant une adaptation chez les malades et aussi à la méconnaissance du risque de surdosage qui expose à une toxicité générale.

INTRODUCTION GENERALE

Le présent travail est structuré en différents chapitres ; en premier lieu il est nécessaire de vous présenter des notions générales sur les médicaments et ses différentes formes pharmaceutiques puis nous parlons de l'importance de l'adaptation posologique, les différents aspects liés à l'acte pharmaceutique (aspect réglementaire, assurance qualité, BPP...) ainsi que la place du pharmacien et sa relation avec le médecin prescripteur en pédiatrie comme en cardiologie.

Dans un autre chapitre nous présentons les différents prérequis à l'acte pharmaceutique en l'occurrence l'adaptation posologique tant sur le plan microbiologique que sur le plan assurance qualité.

En dernier lieu, nous présentons l'ensemble de la pratique pharmaceutique que nous avons pu réaliser et plus précisément la méthodologie suivie lors d'un reconditionnement en forme sèche pour une adaptation posologique pour les malades de la pédiatrie et de la cardiologie.

OBJECTIF

Objectifs :

Plusieurs objectifs ont été fixés :

- ❖ L'objectif globale de cette étude est d'évaluer le suivi des règles de bonnes pratiques de préparation de médicament particulièrement d'adaptation des posologies médicamenteuses à des doses adéquates en pédiatrie et en cardiologie.
- ❖ Identification des médicaments utilisés en pédiatrie et en cardiologie et qui nécessitent une adaptation posologique.
- ❖ Proposer l'adaptation de la posologie afin de contribuer à l'amélioration des traitements des malades.
- ❖ Aborder des préparations de dose adaptée.
- ❖ Le suivi thérapeutique des patients sous adaptation et analyse de l'ordonnance.
- ❖ Faire exister l'adaptation posologique vu qu'elle est peut pratiquée en Algérie en permettant aux pharmaciens de l'exercer dans les hôpitaux et plus particulièrement les galénistes en sensibilisant les médecins de la nécessité de prescrire des réductions de dose et de diriger les malades aux structures compétentes tel que le laboratoire de pharmacie galénique pour une meilleur prise en charge.

Revue bibliographique

Chapitre 1

Généralités sur les médicaments



1. Définition d'un médicament

Un **médicament** est un produit pharmaceutique, possédant des propriétés curatives ou préventives destinées à guérir, soulager ou prévenir les maladies. Il contient à la fois la notion de guérison et de prévention.

« Médicament » vient du mot latin *médicamenteus*, fait de *Medicare* (donner les remèdes) et son synonyme, *remède*, vient du latin *remedium*, dérivés tous les deux du grec et qui signifient soin [2].

Un **médicament** se définit comme : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Il est administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger ou de modifier leurs fonctions organiques [3].

2. Composition d'un médicament

Un médicament dans sa forme finale comporte donc deux éléments fondamentaux : le principe actif et l'excipient, dont la relation est d'un équilibre complexe et délicat [4].

2.1. Principe actif

Définition

Toute substance pharmaco logiquement active au niveau de l'organisme, établie à l'origine des indications thérapeutiques. Son dosage est établi en fonction de la capacité du patient, généralement en très faible concentration dans le médicament par rapport aux excipients [5].

Il existe deux catégories de principes actifs :

- Les substances obtenues par synthèses dont les caractéristiques chimiques sont bien définies (ex : acide acétylsalicylique, caféine, digitaline)
- Les substances extraites à partir des produits naturels : végétal, minéral, biologique

2.2. Excipient

Définition

Est une substance auxiliaire inerte sur le plan thérapeutique, permettant la préparation du médicament. L'excipient a pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament. Il sert aussi à acheminer la substance active vers son site d'action et à contrôler son absorption par l'organisme.

La pharmacopée européenne définit un excipient comme: tout composant autre que le(s) Principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur aux principe(s) actif(s) ou d'entrer dans la composition de vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés de produits telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication [6].

La sélection des excipients se base sur deux critères déterminants de la qualité d'un médicament : La stabilité et la biodisponibilité de la substance active [7].

Les excipients jouent plusieurs rôles en pharmacie, Ils sont utilisés à des teneurs massiques différentes qui dépendent à la fois de la famille d'excipients à laquelle ils appartiennent et de leur nature chimique [8] (voir tableau 1).

Tableau 1 : Les différents types d'excipients [9]

Excipient	Rôle	Exemple
Les désagrégants ou délitants	- Accélèrent-la désintégration du comprimé en fragments, dispersants une quantité du PA (principe actif) dans le milieu physiologique.	-La crospovidone -La croscarmellose Carboxyméthylamidon -Amidon
Les diluants	-Rôle de remplissage lorsque la quantité de PA est insuffisante	-Les sucres : Lactose, Mannitol, sorbitol, Carbonate de calcium Chlorure de sodium -Amidon (blé, riz, maïs) -La cellulose microcristalline
Les liants ou agglutinants	-Compression directe -Granulation	-Cellulose microcristalline -Mannitol sorbitol -Amidon de maïs modifié -gélatine, gomme, amidon de maïs, povidone (sont des liants à granulation Humide)
Les lubrifiants	Amélioration de la -Fluidité du grain -Diminution de l'adhérence du mélange aux poinçons et à la matrice -Réduction de la friction entre les particules	Stéarate de magnésium, Stéarylfumarate de Sodium, talc, bénéate de Glycérol
Les régulateurs d'écoulement	-Améliore la fluidité des grains ou des poudres	-gel de silice, silice colloïdale, talc
Les colorants	-Amélioration de l'aspect et la présentation d'un Médicament	-Dioxyde de titane -oxyde de fer -jaune orangé
Arômes	-donner un goût agréable aux formes orales ou masquer un goût amer	
Les édulcorants	-masquer le mauvais	-Saccharose, aspartam, Sorbitol,

	goût des principes Actifs, (pouvoir sucrant ou rafraîchissant)	saccharinate de Sodium, acésulfame de Potassium
Les agents de pelliculage	-Protéger le principe actif	-Dérivés celluloseux, méthacrylates
Mouillants	-Amélioration de la vitesse de dissolution du principe actif	
Stabilisants	-Assurer la stabilité du principe actif.	Acide tartrique
Solvants	Rentre dans la composition des formes pharmaceutiques	-Eau purifiée, alcool Isopropylique, alcool Ethylique.
Conservateurs	-Protection de la forme Galénique au cours de sa conservation	-Les antioxydants

La présence d'excipients est indispensable pour assurer la conservation du médicament, lui donner un volume et une présentation utilisable par le malade et permettre son identification ; on verra qu'il joue aussi un rôle important dans la vitesse de mise à disposition de l'organisme du principe actif. Inactifs quant à leur intérêt thérapeutique, ils peuvent néanmoins entraîner des effets nocifs. Tous doivent être autorisés par la réglementation [10].

2.2.1. Critères de choix des excipients

Le choix qualitatif des excipients est basé sur plusieurs critères :

- Voie d'administration et forme galénique : les excipients varient en fonction du mode d'administration du médicament et de son lieu d'action.
- Cinétique de libération du principe actif : le choix de l'excipient est un facteur conditionnant la vitesse de libération du principe actif
- Caractéristiques du principe actif : parmi ces caractéristiques nous avons la granulométrie qui doit être proche entre le principe actif et l'excipient pour éviter le risque de non homogénéité du mélange ; l'ajout ou non de certains excipients dépend de l'aspect, la saveur, et l'odeur du principe actif.
- Compatibilité principe actif/excipients.

Une forme galénique doit répondre à des critères de stabilité dans ce terme on parle de la stabilité chimique du principe actif au contact des excipients et constance des propriétés pharmaco techniques.

- Procédé de fabrication : En fonction de la technique envisagée, les caractéristiques des excipients utilisés seront différentes et le choix donc se fait selon le procédé de fabrication.
- Critère économique : dans le choix d'un excipient on prend en compte le coût de revient des excipients ; donc il est préférable de choisir des produits de composition chimique connue disposant d'une monographie à la pharmacopée afin d'assurer la garantie et la sécurité [11].

3. Classifications des médicaments

On peut définir des classes de médicaments de différentes manières : classes selon leurs origines, leurs compositions ou leurs structures chimiques, classes pharmacologiques selon leurs actions sur l'organisme, classes thérapeutiques selon les pathologies traitées.

✓ On distingue :

3.1. Médicament princeps

Est le médicament qui va servir de référence à la création d'autres médicaments. Au bout d'un certain temps, un laboratoire peut choisir de vendre son médicament à d'autres laboratoires. Ces derniers ont pour obligation d'utiliser le médicament princeps comme modèle pour la création de nouveaux médicaments que l'on appelle généralement : médicaments génériques [12].

3.2. Médicament générique

Un médicament générique d'une spécialité de référence dite princeps, est un médicament qui a la même composition qualitative en principe active (PA), la même composition quantitative, la même forme pharmaceutique et qui montre une bioéquivalence avec cette spécialité de référence [13].

On distingue trois types de génériques :

- ✓ La copie-copie :

C'est la copie conforme du médicament original (même principe actif, même forme galénique et même excipients)

- ✓ Les médicaments essentiellement similaires :

L'excipient change mais ni le principe actif, ni sa quantité, ni la forme galénique ne changent. Ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original

- ✓ Les médicaments assimilables :

La forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple), la forme chimique du PA change (sel au lieu de base, par exemple) ; ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original. [14]

4. Les étapes d'élaboration d'un médicament

La pharmacie galénique est définie comme étant « la science et l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments ». Les termes médicament et principe actif sont encore trop souvent confondus ; un principe actif ne devient médicament qu'à partir du moment où il est répondu à certain nombre d'impératifs (analytique, cinétique, économique, industriel, toxicologique, pharmaceutique,...etc.).

Le chemin du principe actif au médicament est qualifié de difficile, long (10 à 15 ans), coûteux et malheureusement aléatoire car de nombreux principes actifs ne deviendront jamais des médicaments [15]. (Figure 1 et 2)

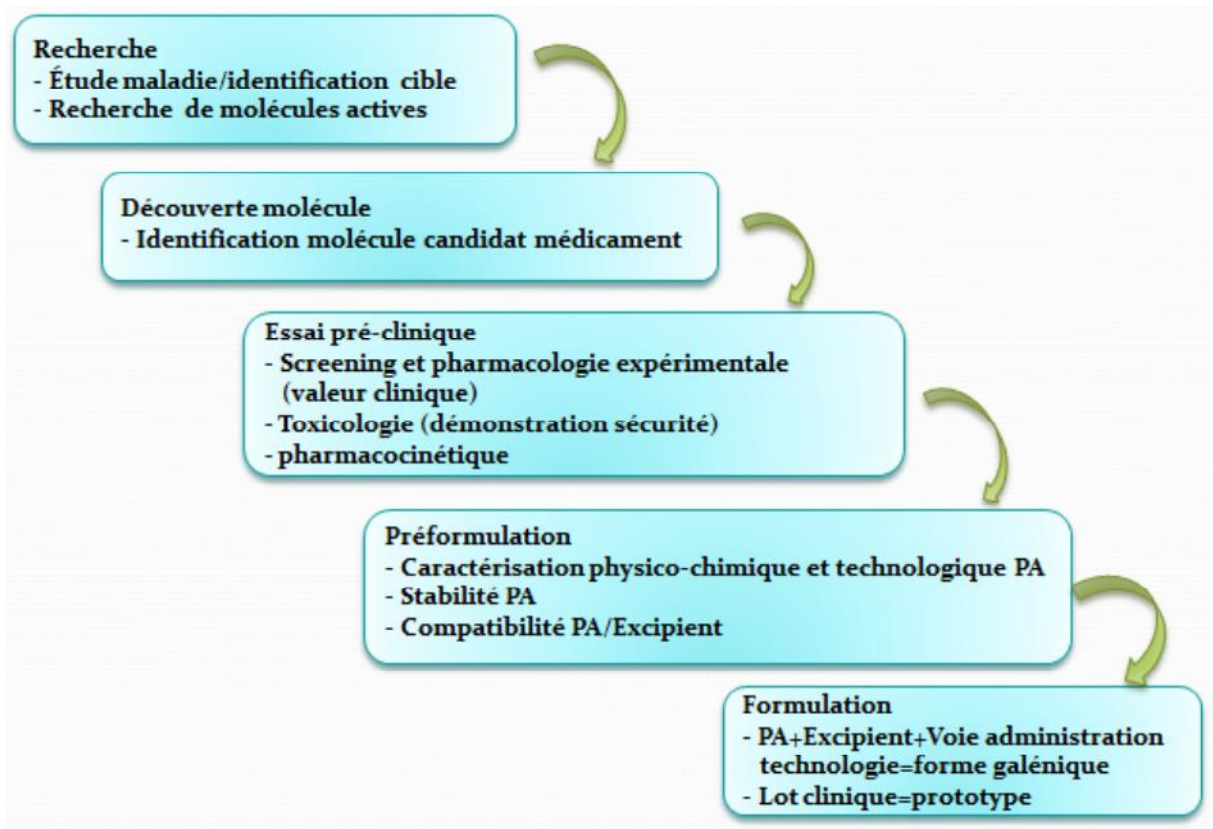


Figure 1: Différentes étapes du développement d'un médicament [14].

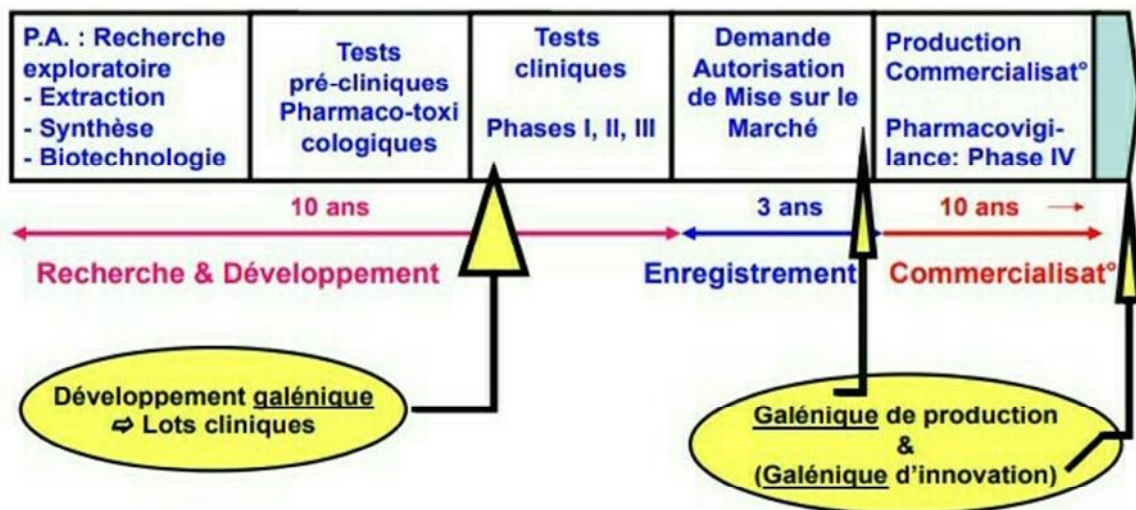


Figure 2 : Cycle de vie simplifié d'un médicament [16].

5. Les formes pharmaceutiques et classification

La forme galénique correspond à la forme sous laquelle on prend le médicament (comprimé, gélule, sirop...etc.). Un médicament contient une ou des substance(s) active(s) en plus de ça des substances dites auxiliaires comme les excipients, les édulcorants ...Ces substances sert à favoriser l'absorption, modifier le gout ou seulement pour faciliter l'absorption [17].

Les médicaments peuvent être classés selon plusieurs critères :

- Selon la forme pharmaceutique.
- Selon la voie d'administration.
- Selon la méthode thérapeutique.
- Selon le système de libération du principe actif.

5.1. Selon la forme pharmaceutique

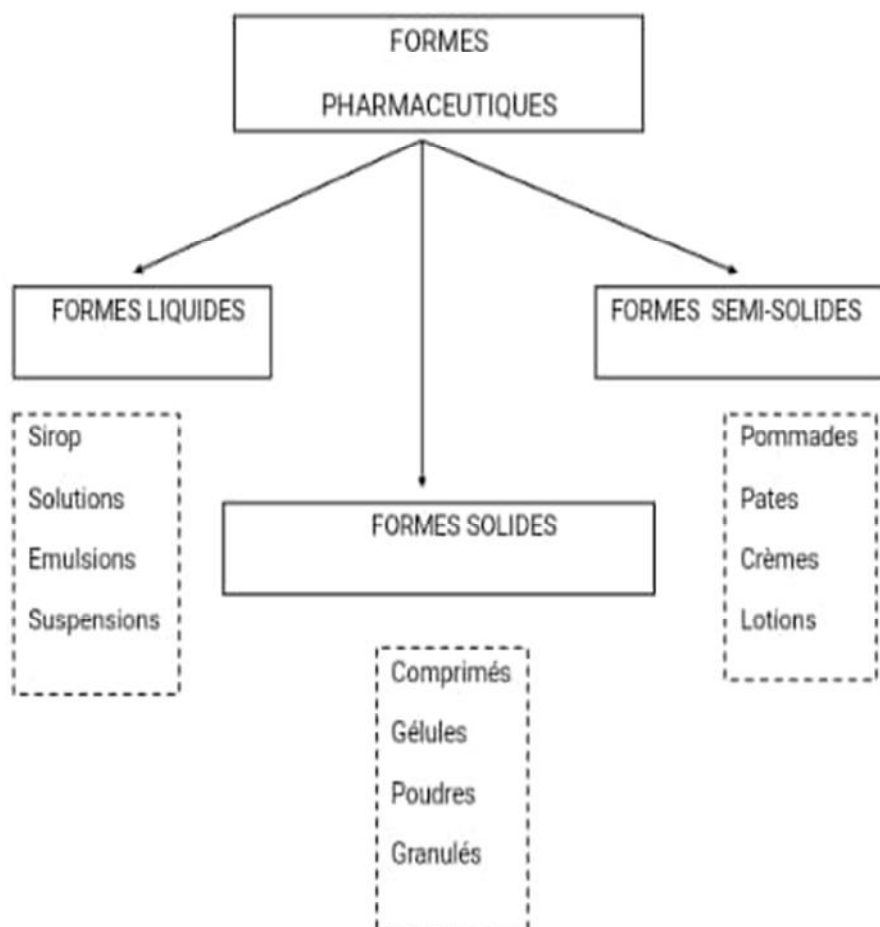


Figure 3 : Classification des médicaments selon la forme pharmaceutique [17].

5.1.1. Formes liquides:

Elles sont à action rapide, car elles ne nécessitent pas de dissolution dans le tube digestif et sont les formes les plus utilisées en pédiatrie. Les formes liquides sont présentées comme : [18]

- ❖ Sirops : préparation aqueuse de saveur sucrée et de consistance visqueuse
- ❖ Solutions
- ❖ Emulsions
- ❖ Suspensions

5.1.2. Formes solides :

Elles sont comme meilleures vue la stabilité du principe actif et elles constituent la majorité des médicaments sur le marché, ces formes sont soit :

5.1.2.1. Comprimés : forme pharmaceutique la plus répandue, de consistance solide obtenu en agglomérant par compression des particules de poudres renfermant une unité de prise de médicament à avaler, croquer ou dissoudre dans l'eau. On distingue plusieurs types de comprimés : [18]

- ❖ Enrobés : recouverts de plusieurs couches de substance diverses
- ❖ Sécables : fente pour fractionner
- ❖ A croquer
- ❖ A sucer

5.1.2.2. Gélules : constitué d'une enveloppe de forme cylindrique à base hémisphérique renfermant une unité de prise du médicament. L'enveloppe est constituée de deux capsules à emboîtement dont la paroi à base de gélatine est dure et mince. Le contenu peut être pulvérulent ou granuleux, se conserve à température inférieure à 30°C [19].

5.1.2.3. Poudres : des préparations constituées de particules solides, libres, sèches et fines, peuvent être effervescentes ou autres [18].

5.1.2.4. Granulés : préparation constituée par des grains solides et secs formés par un agglomérat de particule de poudre. Cette forme est destinée à une administration par voie orale [20].

5.1.3. Formes semi-solides : sont des formes à appliquer sur la peau ou certaines muqueuses, afin d'exercer une action locale ou pénétration percutanée du principe actif. Elles sont classées en :

- ❖ Pommades
- ❖ Pates
- ❖ Crèmes
- ❖ Lotions
- ❖ Gels

5.2. Selon la voie d'administration

- ❖ Formes pharmaceutiques destinées à la voie orale
- ❖ Formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale
- ❖ Formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée
- ❖ Formes pharmaceutiques destinées à la voie rectale
- ❖ Formes pharmaceutiques destinées à la voie vaginale
- ❖ Formes pharmaceutiques destinées à la voie oculaire
- ❖ Formes pharmaceutiques destinées à la voie respiratoire [18].

Tableau 2 : Voie d'administration des différentes formes pharmaceutiques [18].

La voie d'administration	La forme pharmaceutique
La voie orale	1. Forme solide : Poudre orale les gélules ou capsules dures Comprimés Capsules molles 2. Formes liquides 2.1. Formes multidoses -Sirops -liquides pour admission orale 2.2. Formes unitaires : Ampoules buvables
La voie parentérale	Poudres pour injection ou perfusion intraveineuse(IV)
La voie cutanée	Pommades Crèmes Gels
La voie rectale	Les suppositoires Les suspensions et solutions à usage rectale
La voie vaginale	Ovules Les capsules vaginales
La voie oculaire	Collyres Solutions pour lavage ophtalmique
La voie respiratoire	Liquides pour nébulisation Inhalateurs pressurisés à valve doseuse Inhalateurs à poudre sèche

5.3. Selon la méthode thérapeutique

5.3.1. Allopathie : est une façon de soigner se base sur l'administration de médicaments contenant des substances actives et destinées à contrer les troubles du fonctionnement de l'organisme. L'allopathie englobe les traitements à base de plantes et les huiles essentielles.

5.3.2. Homéopathie : c'est une thérapie consistant à donner au malade, à des doses très faibles une substance qui provoque, chez une personne en bonne santé, des symptômes comparables à ceux de patient.

5.4. Selon le système de libération du PA

5.4.1. Forme à libération accélérée : absorption plus rapide et plus intense du PA exemple de comprimés effervescents, dispersibles, orodispersibles et les lyophilisats oraux.

5.4.2. Forme à libération retardée : la dissolution et l'absorption du PA s'effectue au niveau intestinal, durée d'action prolongée d'où la réduction de nombre de prise, elle concerne majoritairement les formes gastrorésistantes.

5.4.3. Forme à libération prolongée et séquentielle: les formes à libération séquentielle (libération à intervalle de temps précis) et prolongée (libération continue du PA jusqu'à épuisement) favorise la libération du PA dans le temps afin de maintenir une concentration plasmatique efficace [21].

6. Pharmacocinétique d'un médicament

L'administration d'un médicament s'accompagne d'un effet pharmacologique qui dépend le plus souvent des concentrations en principe actif au niveau du site d'action. Celles-ci sont difficiles à appréhender mais sont généralement en lien avec les concentrations sanguines qui dépendent des processus d'absorption, de distribution et d'élimination du médicament, c'est-à-dire de sa pharmacocinétique. Les caractéristiques pharmacocinétiques d'un médicament déterminent ses modalités d'administration «standard» (posologie usuelle, voies d'administration) mais permettent aussi d'identifier les circonstances au cours desquelles une modification de ces modalités d'administration devra être envisagée. En effet, un certain nombre de facteurs individuels, dont l'origine peut être physiologique, pathologique ou environnementale (interactions médicamenteuses, tabac...), sont à l'origine de modifications de la pharmacocinétique du médicament qui imposent de réévaluer ses modalités d'administration, au risque d'obtenir un sous- ou un surdosage. Lors de la prescription, la prise en compte des données pharmacocinétiques

du médicament en rapport avec les caractéristiques individuelles du patient est donc indispensable [22].

6.1. Pharmacocinétique descriptive : les processus de l'ADME

6.1.1. Absorption

C'est le transfert des médicaments de leur site d'administration vers la circulation générale « à travers les tissus et les membranes ».

Dépend de la voie d'administration : IV (voie de référence)

- ❖ Voie orale
- ❖ Voie sublinguale
- ❖ Voie rectale
- ❖ Applications sur d'autres surfaces épithéliales (peau, cornée, muqueuse nasale...)
- ❖ Inhalation
- ❖ Injection (sous cutanée, Intramusculaire) [22].

6.1.2. Distribution

La distribution est l'étape correspondant à la diffusion du médicament dans l'organisme au niveau plasmatique et tissulaire.

La substance active ne se concentre pas de manière homogène dans tout l'organisme .elle se dirige préférentiellement vers un ou plusieurs organes ou tissus .on parle de tropisme.

Elle peut aussi rejoindre les zones de stockage, conférant un effet retard à la molécule [22].

6.1.3. Métabolisme

Au cours de leur passage dans l'organisme, les médicaments subissent diverses transformations métaboliques, ce sont des biotransformations réalisées grâce à des processus enzymatiques qui influencent directement l'activité pharmacodynamique et l'élimination des médicaments. Le foie en raison de sa vascularisation et de sa richesse en enzymes microsomiaux, joue un rôle primordial, bien que d'autres organes ou tissus (tube digestif, poumons, reins, etc.) contribuent aussi, de façon moins importante, au métabolisme des médicaments [22].

Schéma général du métabolisme :

- ❖ Formation d'un métabolite inactif à partir d'une substance initialement active.
- ❖ Formation d'un métabolite actif à partir d'une substance initialement active.
- ❖ Formation d'un métabolite actif à partir d'une substance initialement inactive : Pro
drogue.
- ❖ Formation de métabolites réactifs : toxiques.

Cette étape de métabolisme peut donner lieu à plusieurs interactions médicamenteuses qui peuvent être soit :

-L'inhibition enzymatique : correspond à une diminution ou annulation du métabolisme du médicament associé par un autre médicament qui est inhibiteur enzymatique.

-L'induction enzymatique : correspond à une accélération du métabolisme du médicament associé par un médicament qui induit la synthèse des enzymes responsables de son métabolisme et de la métabolisation du médicament associé.

6.1.4. Elimination

Les médicaments subissent une élimination, soit directe sans métabolisme sous forme inchangée, soit après métabolisation sous formes de métabolites hydrosolubles. Elle peut se faire par plusieurs organes dont le principal est le rein [22].

6.1.4.1. Elimination rénale :

On a trois types d'élimination rénale

- **La filtration glomérulaire :** le glomérule se comporte comme un filtre semi-perméable qui laisse passer les molécules dont le poids ne dépasse pas 6800 Kd. Seule la fraction libre hydrosoluble du médicament peut passer à travers le glomérule.
- **La sécrétion tubulaire (transport actif) :** c'est un phénomène actif qui survient essentiellement dans le tube proximal du néphron, seules les molécules hydrosolubles ionisées subissent une sécrétion tubulaire.
- **La réabsorption tubulaire (diffusion passive) :** c'est un phénomène passif qui intéresse la fraction liposoluble non ionisée du médicament.

6.1.4.2. Elimination digestive :

Dans le cas du transport actif, la concentration biliaire sera supérieure à la concentration sanguine, la voie biliaire sera dans ce cas, la principale voie d'élimination.

6.1.4.3. Elimination salivaire :

Certains médicaments sont excrétés dans la salive : c'est le cas des androgènes anabolisants.

6.1.4.4. Elimination pulmonaire :

Le poumon constitue l'organe responsable de l'excrétion des substances volatiles, il joue un rôle d'organe épurateur par sa grande surface d'échanges.

6.1.4.5. Elimination lactée :

Elle est accessoire comme voie d'élimination chez la femme qui allaite, cependant, elle peut entraîner des manifestations graves chez le nouveau-né allaité.

6.1.4.6. Elimination sudorale

Seules certaines drogues sont éliminées par la peau.

6.2. Relation entre biodisponibilité et la dose de médicament

La biodisponibilité est la proportion d'une substance qui atteint la circulation sanguine sous forme inchangée.

C'est un outil essentiel en pharmacocinétique, car la biodisponibilité doit être prise en considération lors du calcul des doses pour des voies d'administration autres qu'intraveineuse [23].

6.2.1. Pourquoi connaître la biodisponibilité ?

La dose administrée (dose externe) n'est pas forcément égale à la dose qui va réellement agir encore appelée dose interne. Le thérapeute veut connaître l'exposition réelle de son patient qui est liée à la dose interne, la relation entre la dose administrée et la dose interne est donnée par le facteur de biodisponibilité.

La mesure de la biodisponibilité est également informative pour le médicament administré localement afin d'anticiper la présence ou non d'effets systémiques ou de résidus de médicament pour la médecine vétérinaire [23].

7. La pharmacodynamie d'un médicament

Elle décrit comme étant l'action d'un médicament sur l'organisme, autrement dit c'est l'étude des effets biochimiques, physiologiques et moléculaires des médicaments sur l'organisme et concerne la liaison de ce médicament sur son récepteur (en prenant en compte la sensibilité de ce récepteur), les effets de cette liaison et les interactions chimiques [24].

Un médicament provoque un ou plusieurs effets pharmacodynamiques, pour des doses qui peuvent être différentes.

Un médicament possède :

- ❖ un effet principal, utilisé en thérapeutique
- ❖ des effets secondaires (latéraux), qui sont utiles ou indifférents ou gênants ou nuisibles.

Exemples d'actions principales:

- ❖ substitutive, (carence)
- ❖ mécanique (laxatifs)
- ❖ chimique (alcalinisant, acidifiant)
- ❖ antagonisme d'une substance naturelle (bétabloquants)
- ❖ antagonisme indirect... (inhibiteurs d'enzyme de conversion, anti vitamine K...)

7.1. Effets secondaires

Les effets secondaires d'un médicament sont des effets indésirables qui apparaissent lors de son utilisation.

✓ Origine des effets indésirables**❖ Surdosage**

Les effets secondaires proviennent d'un surdosage quand la concentration maximale thérapeutique est dépassée en raison d'une mauvaise élimination ou d'interactions médicamenteuses.

❖ Hypersensibilité au médicament

Plusieurs facteurs influencent la sensibilité d'une personne à un médicament .l'âge, l'état nutritionnel et les particularités génétiques en sont la cause. De plus la fragilité d'une fonction peut être responsable de la réaction d'intolérance, comme l'insuffisance hépatique ou rénale. Pour une dose classiquement admise, le seuil toxique est plus bas chez ces patients que dans la majorité des cas

❖ Activité accompagnatrice

Un médicament n'est pas toujours totalement spécifique. Les récepteurs cellulaires qui sont sa cible sont situés dans plusieurs organes. Un médicament prescrit pour modifier un trouble déterminé agit au lieu souhaité mais aussi à d'autres niveaux de l'organisme, créant d'emblée un effet secondaire.

→ La pharmacodynamie, avec la pharmacocinétique (ce que le corps fait à un médicament ou le devenir d'un médicament dans le corps , contribue à expliquer la relation entre la dose et la réponse, c'est-à-dire, l'effet du médicament. La réponse pharmacologique dépend de la fixation du médicament à sa cible. La concentration du médicament au niveau du site du récepteur influence l'effet du médicament.

→ La pharmacodynamie d'un médicament peut être modifiée par des modifications physiologiques dues à :

- Un trouble
- Vieillesse
- Autres médicaments

Les pathologies qui affectent les réponses pharmacodynamiques comprennent les mutations génétiques, la thyrotoxicose, la malnutrition, la myasthénie, la maladie de Parkinson et certains types de diabètes insulino-résistants. Ces pathologies peuvent modifier la fixation au récepteur, modifier le taux de protéines qui lient le médicament ou diminuer la sensibilité des récepteurs.

Le vieillissement tend à affecter les réponses pharmacodynamiques en raison d'altérations de la liaison au récepteur ou de la sensibilité à la réponse post-récepteur (Effet du vieillissement sur la réponse aux médicaments).

Les interactions pharmacodynamiques entre médicaments entraînent une compétition au niveau des sites de liaison du récepteur ou modifient la réponse post-récepteur [24].

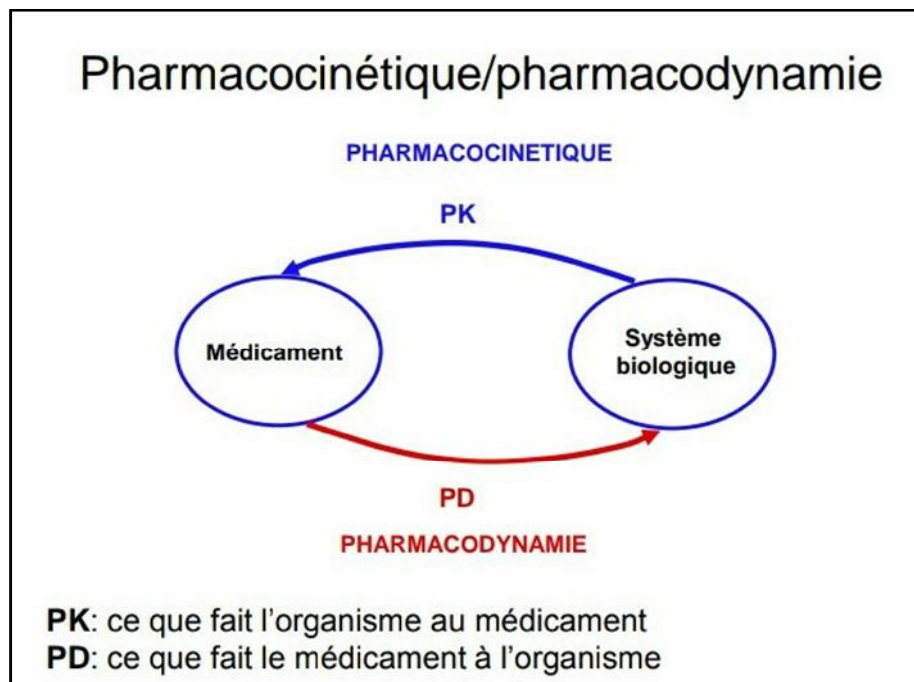


Figure 4: Relation entre pharmacocinétique et pharmacodynamie [25].

8. Rappels biopharmaceutiques

La biopharmacie est une discipline des sciences pharmaceutiques qui se situe à l'interface entre galénique et la pharmacocinétique. Elle étudie l'impact des formes galéniques d'un médicament sur son absorption par l'organisme [26].

8.1. Phase biopharmaceutique

C'est une étape importante de la vie du médicament dans l'organisme, elle comporte les étapes de la mise à disposition des principes actifs dans l'organisme.

Pour une formulation destinée à la voie orale, elle se compose de deux phases : libération et dissolution. Elle précède la phase pharmacocinétique, qui décrit ce qui se passe une fois que le produit est prêt à pénétrer dans l'organisme.

8.1.1. Libération

Lors de l'administration par voie orale d'une forme pharmaceutique solide, la première étape de la mise à disposition du principe actif est sa libération. Elle diffère selon le type de

formulation : pour un comprimé, elle se fait généralement par désintégration de la forme solide, suivie d'une désagrégation en particules de petite taille, pour faciliter la dissolution. Pour une forme gélule, cette étape se résume à l'ouverture de la gélule.

8.1.2. Dissolution

Pour traverser les membranes biologiques ou pour être absorbé, le principe actif doit être dispersé à l'état moléculaire, en milieu aqueux, au site d'absorption.

Lors de l'administration d'un comprimé par exemple, le tube digestif correspond au site d'absorption, à l'intérieur duquel le principe actif doit être solubilisé pour être absorbé.

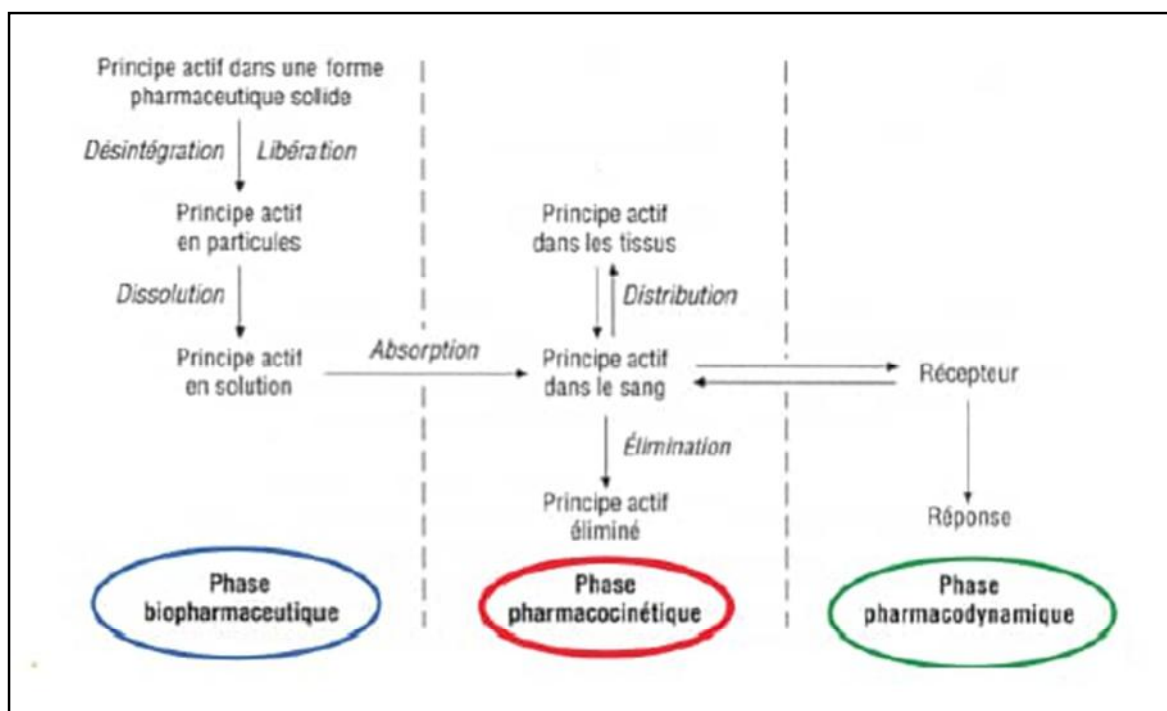


Figure 5 : Relation entre phase biopharmaceutique, phase pharmacocinétique et phase pharmacodynamique [26].

9. En pharmacologie clinique : Comment le médecin choisit la dose et la posologie ?

9.1. La première dose

L'introduction d'un traitement peut induire l'apparition de contre régulation, qui à la longue, limiteront l'effet, ceci explique pourquoi l'effet des toutes premières doses de certains médicaments est beaucoup plus importante que l'effet de ces mêmes doses utilisées de façon prolongée, les contres régulations ne sont pas encore en place.

C'est ce qu'on appelle l'effet de première dose, ainsi peut-on comprendre que certains médicaments antihypertenseurs doivent être utilisés, en particulier chez la personne âgée, à dose progressivement croissante, Il en est de même de certains psychotropes.

Cette stratégie devra être utilisée quand c'est possible. Mais lorsque l'effet recherché doit être obtenu rapidement, ou quand l'utilisation de doses faibles est inacceptable, ce n'est pas applicable [27].

9.2. La dose habituelle

Il existe pour la plupart des médicaments des doses moyennes à utiliser dans chaque indication, elles ont été testées dans des essais cliniques, et on connaît leurs effets.

Cependant, dans certains cas, cette dose doit être adaptée en fonction de l'âge, du poids de sujet, et de la qualité de ses fonctions hépatique et rénale.

En outre, lorsqu'il existe plusieurs traitements pris simultanément, il peut exister des interactions (souvent prévisibles) entre ceux-ci, conduisant un des médicaments à être moins éliminés que d'habitude, donc à être en surdosage (relatif), à moins de baisser d'emblée les quantités administrées [27].

Chapitre 2

Adaptation posologique



1. La posologie

Le terme de posologie s'identifie à la définition des doses et du rythme des prises de médicaments.

Plus précisément, c'est l'étude des doses auxquelles doivent être administrés les médicaments pour donner un effet thérapeutique donné. On parle ainsi de posologie par prise ou par 24 heures.

Pour chaque médicament, il existe une dose usuelle et une dose maximale.

Le prescripteur peut être amené à modifier les doses selon différents facteurs tels que :

- l'âge du patient.
- le poids du patient.
- l'état de santé du patient, notamment sa fonction rénale ou hépatique.
- la tolérance du patient à l'égard de la substance active.

2. Méthodes courantes pour la sélection de la posologie

La posologie concerne essentiellement les quantités de médicament et ses modalités d'administration, selon la population ciblée.

Une posologie adéquate répond à l'impératif des 5B : "Administrer le Bon médicament, à la Bonne dose, sur la Bonne voie, au Bon moment, au Bon patient" [28].

Autrement dit, la meilleure dose doit être sélectionnée pour atteindre une cible thérapeutique tout en permettant une grande flexibilité des temps d'administration pour les patients.

Selon le besoin, la posologie peut s'appliquer à une population, un groupe, ou le cas échéant, à un patient donné.

L'identification et la sélection de la posologie débutent dès les premières phases du développement clinique d'un médicament. Cela consiste à sélectionner une posologie la plus simple possible, idéalement, avec une dose unique qui soit adéquate pour l'ensemble des patients [28].

3. Influence de la variabilité sur la Pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'effet thérapeutique est influencé par chaque étape de ces processus PK/PD, rendant difficile une posologie universelle pour tous les patients. Il a été rapporté pour la théophylline que la

variabilité de la PK et la PD contribue pour 9% et 19% à la variabilité totale cumulée, respectivement [29].

La variabilité PK peut être décrite par des changements dans certains processus biologiques au niveau de l'ADME [30].

La variabilité PD peut survenir à cause du polymorphisme des récepteurs, impliquant une réponse différente à leur niveau et donc des interactions différentes avec le médicament [29].

La figure 6 illustre différentes sources de variabilité pouvant survenir dans la relation PK/PD.

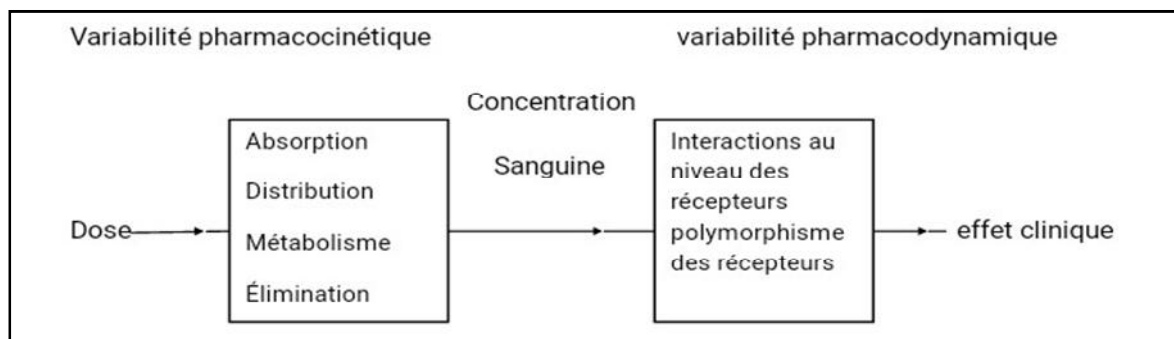


Figure 6 : Schéma de certaines sources de variabilité dans les relations PK/PD [29].

En outre, il a été rapporté que 20% et 34% de la variabilité totale cumulée est expliquée par la formulation des médicaments et l'observance du patient, respectivement. D'autres sources de variabilité, peuvent contribuer à l'identification de la dose optimale [29].

4. Conséquence de la variabilité

La variabilité dans la réponse du médicament est souvent difficile à prévoir.

Ceci constitue une limitation importante pour la pratique pharmaceutique. Par exemple, avec une importante variabilité inter-sujets, la prescription d'une dose universelle pour les patients n'impliquera pas une même efficacité et pourrait le cas échéant, être potentiellement dangereuse et renforcer de fait l'iatrogénie médicamenteuse. Ceci pose un réel problème de santé publique [31].

En terme d'efficacité du médicament, il a été estimé que le taux de réponse des patients varient de 25 à 80% pour la plupart des médicaments utilisés dans les maladies les plus fréquentes, avec par exemple, un taux d'efficacité de 62% et 60% pour la dépression et la schizophrénie, respectivement [32].

En terme de toxicité du médicament, des études menées aux Etats-Unis ont estimé que les effets secondaires des médicaments étaient responsables de 2,4% à 6,5% des hospitalisations dans les années 1990 tandis qu'en 1998 [33], les effets indésirables graves étaient responsables de 100 000 décès par année, les classant entre la quatrième et la sixième cause de mortalité. Des études plus récentes font état de chiffre en hausse [34]. La mortalité et la morbidité associées aux effets indésirables des médicaments s'approchent de celles du cancer ou des maladies cardiovasculaires dans les pays occidentaux qui sont les premières causes de mortalité [35].

La variabilité intra individuelle inexplicée (WSV) est un défi supplémentaire pour le clinicien, puisqu'il doit savoir, par exemple, le moment où surviennent les changements au sein du patient, de façon à pouvoir modifier la posologie du médicament au cours du traitement pour un meilleur effet thérapeutique.

L'ampleur des conséquences liées à la variabilité de réponse aux médicaments est causée par une dose inadéquate pour 75% des effets indésirables [36]. En conséquence, le succès de la thérapie requiert la caractérisation précise de la relation dose-réponse, l'identification et la quantification des possibles causes de variabilité.

L'optimisation de la posologie et ce, dès les premières étapes du développement du médicament jusqu'à son utilisation finale pour un patient donné, permet de maximiser l'efficacité du médicament tout en minimisant le risque de survenue d'effets indésirables, définissant l'adaptation posologique (dose adaptation) [37]. Cette dernière permet un traitement beaucoup plus individualisé, de façon à augmenter le succès de la thérapie tout en minimisant les effets secondaires.

5. Préparation des doses adaptées

5.1. Généralités

Dans le cadre de l'activité professionnelle du pharmacien, l'acte de préparation à toute sa valeur et le pharmacien conserve son pouvoir de décision sur l'exécution de cet acte [38].

La formule de la préparation soumise à une analyse pharmaceutique et scientifique, est confrontée au reste de l'ordonnance pour valider sa pertinence en termes de faisabilité technique et d'intérêt thérapeutique [39].

Les opérations de préparation d'un médicament respectent des procédures bien définies en vue d'obtenir des produits de la qualité requise.

Le pharmacien a la responsabilité de la décision de réaliser des préparations. Il en apprécie la faisabilité et, après s'être judicieusement documenté, renonce à une préparation s'il estime que celle-ci n'est pas conforme à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques et/ou que celle-ci est dangereuse.

Elles doivent être conformes aux exigences des Pharmacopées ou des autres ouvrages officiels, au moment de leur réalisation et pendant toute la durée de leur validité. Dès lors, une attention particulière est portée à la stabilité de la préparation. L'organisation générale de la préparation est conçue de manière à éviter toute erreur, confusion et contamination (croisée ou microbienne), en respectant les techniques et procédures élaborées [38].

5.2. Bonnes pratiques de préparation

Les BPP permettent de clarifier les conditions de déconditionnement de spécialités pharmaceutiques et d'officialiser les contrôles à réaliser au cours de l'acte de préparation [40].

Tous les pharmaciens sont tenus de ce fait d'assurer un service de haute qualité.

Le pharmacien a pour premier souci la santé et la qualité de vie du patient qui s'adresse à lui. Il est donc essentiel, pour la profession, de promouvoir l'excellence dans l'exercice de la profession au bénéfice de la santé publique. Les bonnes pratiques pharmaceutiques officinales représentent un moyen de traduire ce principe essentiel dans la pratique quotidienne [38].

L'entrée en vigueur des BPP, impose la mise en place d'un système d'assurance qualité permettant la réalisation d'un travail de préparation conforme [40].

L'application des BPP et le système d'assurance qualité doivent garantir que:

- ❖ Les préparations sont formulées et préparées conformément aux exigences et normes légales en vigueur ;
- ❖ La préparation et le contrôle qualité sont documentés et en conformité avec les exigences ;
- ❖ Tous les produits préparés sont d'une qualité adaptée à leur usage prévu ;
- ❖ Les produits ne sont libérés pour l'usage des patients que par un pharmacien ;
- ❖ La documentation et les dossiers respectent les recommandations du présent document d'orientation [41].

✓ Le pharmacien doit s'assurer du respect des BPP :

- Les matières premières doivent être fabriquées selon les bonnes pratiques de fabrication et doivent être de qualité pharmaceutique
- Un équipement adéquat en matériel et qualification des appareillages et méthodes de contrôle [42].

Les bonnes pratiques de préparation (BPP), en prévoyant la clarification des aspects réglementaires, législatifs et pratiques concernant la préparation magistrale a entraîné des changements dans des domaines divers tels que le recours à la sous-traitance, le déconditionnement de spécialités ainsi que les contrôles réalisés [40].

5.3. Préparation des doses adaptées

La préparation des doses à administrer est l'opération qui consiste à répartir les doses de médicament prescrits, par patient et par séquence d'administration après vérification de la prescription médicale.

Selon les bonnes pratiques de préparation officinales (BBPO) « En cas d'impossibilité de se procurer les matières premières désirées et uniquement sur prescription médicale dans le cadre d'un ajustement thérapeutique avec inexistence d'une spécialité pharmaceutique appropriée ou dans le cas d'une modification de la forme galénique si administration impossible dans la forme initiale ».

Les préparations sont destinées à compenser l'absence de spécialités pharmaceutiques, ce qui est particulièrement vrai en pédiatrie. La plupart du temps, des formes adultes sont utilisées, dont la posologie est adaptée en fonction du poids, de la surface corporelle et de l'âge [43].

La préparation des doses à administrer peut comprendre les opérations suivantes : [44]

- ❖ Le déconditionnement : opérations consistant à retirer une unité d'une spécialité pharmaceutique hors de son conditionnement primaire ;
- ❖ Le reconditionnement: opération consistant à remettre dans un nouveau conditionnement primaire une spécialité déconditionnée en vue de sa préparation.

5.4. Déconditionnement des spécialités (BPP)

Il est possible pour le pharmacien de déconditionner une spécialité mais sous certaines conditions et lorsqu'elles sont réunies :

- ❖ A titre exceptionnel et en lien avec le prescripteur ;
- ❖ Dans le cas où il n'existe pas de spécialité pharmaceutique ;
- ❖ Dans le cadre d'une pathologie pour laquelle cette spécialité n'existe pas ;
- ❖ En prenant en compte des BPP ;

Sans l'une de ces conditions, le déconditionnement à l'officine est interdit [45].

En effet, les formes galéniques destinées à l'adulte sont le plus souvent inadaptées à l'administration chez le nouveau-né, le nourrisson ou l'enfant, en particulier pour la voie orale; or des formes médicamenteuses inadaptées peuvent conduire à des erreurs de dose considérables ou des erreurs d'administration liées à des pratiques non évaluées (brisures de comprimés, broyage...).

Pour pallier ce déficit, le pharmacien est amené à réaliser de nombreuses préparations hospitalières [46].

La forme de gélule permet une fabrication anticipée, un contrôle physico-chimique libératoire et une dispensation rapide aux patients hospitalisés et ambulatoires. De plus, les gélules sont réalisées à des dosages permettant la plupart du temps une administration aux enfants sans fractionnement par le personnel infirmier ou par les parents [47].

Pour la préparation de doses adaptées, les conditions normales de stockage ont été définies ainsi par l'OMS : locaux secs et bien aérés à une température de 15- 25°C et une hygrométrie 60 % pour les produits comportant la mention « à protéger de l'humidité ». Les surfaces de la zone de préparation sont appropriées afin de réduire l'accumulation de particules et de microorganismes et permettre l'usage répété de produits de nettoyage. Une attention particulière doit être portée sur l'émission de particules médicamenteuses.

Lors du déconditionnement, il est recommandé le port de :

- ❖ Gants à usage unique non stériles avec une fréquence de changement adaptée ;
- ❖ Charlotte ;
- ❖ Blouse ou sur-blouse dédiées au local de préparation ;
- ❖ Masque anti-poussière pour les médicaments générant des particules [48].

5.5. Les prérequis à la réalisation de toute préparation

Le pharmacien ne devrait réaliser une préparation qu'en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée.

Le pharmacien doit évaluer la recevabilité et la faisabilité de la préparation en tenant compte :

- ❖ De l'intérêt pharmaco thérapeutique de la préparation,
- ❖ De son bon usage en termes d'objectif thérapeutique, d'ajustement de dose ou d'adaptation de forme qui permettent une diminution des risques, une meilleure acceptabilité et donc une observance renforcée,
- ❖ du risque sanitaire,
- ❖ de la réalisation technique.
- ❖ Ainsi, avant de réaliser toute préparation, il est indispensable de s'interroger notamment sur :
 - ❖ absence de spécialité permettant un ajustement du dosage ou de forme galénique ;
 - ❖ la disponibilité du principe actif ;
 - ❖ le choix des excipients ;
 - ❖ la pertinence de la préparation et de son utilisation (indication thérapeutique, profil des patients, posologie, voie d'administration) [49].

Les manipulateurs doivent renseigner le dosage réalisé, le numéro d'ordonnancier de la préparation et la date de péremption [50].

5.6. Préparation

Les données mentionnées sur le conditionnement des doses préparées doivent être clairement lisibles, indélébiles et comporter a minima :

- ❖ L'identification du patient (nom, prénom, date de naissance), et sa localisation ;
- ❖ Les données concernant des spécialités (dénomination, dosage, quantité) ;
- ❖ La date et l'heure de prise (moment de prise) ;
- ❖ L'identification de la pharmacie.

Il peut être ajouté.

- ❖ Le numéro d'identification du patient ;
- ❖ Le numéro d'identification de la dose produite ;

- ❖ Le descriptif des médicaments (forme, couleur, etc.) ;
- ❖ La dénomination commune si le médicament est prescrit en nom de spécialité ou nom de spécialité si le médicament est prescrit en dénomination commune ;
- ❖ La date et l'heure de préparation ;
- ❖ Les recommandations de bon usage (écrasement, avant ou après repas, etc.) ;
- ❖ Une date limite d'utilisation;
- ❖ Le nom du prescripteur ;
- ❖ La mention « vérifier la prescription avant l'administration » [48].

5.7. Définir une nouvelle DLU pour les médicaments reconditionnés

La DLU ou péremption (à utiliser avant) n'est plus aisément opposable après déconditionnement car les conditions changent.

L'USP et les experts anglo-saxons ont compris que la date de péremption apposée par l'industriel pour les produits manufacturés ne convenait plus en matière de préparations magistrales ou de produits pharmaceutiques mélangés. Le problème majeur pour les pharmaciens est que la stabilité des formules composées est souvent inconnue. Ils ont alors créé la notion *de beyond use date* (BUD) pour la préparation pharmaceutique non industrielle et la préparation magistrale.

La BUD apposée sur le flacon nominatif est traduisible par date d'utilisation en dehors de la date limite. Pour les formes solides, l'USP recommandait avant 2005 : six mois ou 25 % du temps restant de n'importe quel PA ou excipient utilisé dans la formulation. Depuis 2005, la FDA considère que, sous certaines conditions, il est possible de donner une date d'expiration appropriée sans conduire de nouvelles études de stabilité pour les produits non stériles solides et liquides reconditionnés en doses unitaires. La date d'expiration ne doit pas excéder un an après la date de reconditionnement ou bien la date d'expiration de l'industriel si celle-ci est plus proche.

Les recommandations du Conseil national de l'ordre des pharmaciens français reposent sur le principe de précaution qui fixe la durée de déconditionnement à sept jours. Cette durée de sept jours existe également dans les recommandations anglaises et australiennes qui sont basées sur les données des laboratoires fabricants [47].

5.8. Choisir un matériel de reconditionnement

Lors d'un contact prolongé ou non d'un médicament avec un matériel et son matériau, les deux aspects les plus critiques sont la qualité et la sécurité.

Les récipients en plastique présentent des inconvénients dus aux interactions contenant-contenu observées principalement avec des contenus liquides. Cependant, un fort taux d'humidité relative peut favoriser les interactions entre les poudres et les parois des contenants. Il existe deux types d'interactions. Premièrement, la migration et l'adsorption du contenu sur le matériau plastique, modifiant ainsi la stabilité du produit ainsi que sa concentration et altérant éventuellement le matériau plastique. Ensuite, le relargage de constituants du contenant vers le contenu modifiant ainsi la stabilité de la préparation pharmaceutique.

Pour une forme solide, la FDA recommande l'emballage de la dose unitaire dans un matériel de la Classe A (i.e. un emballage ne permettant pas l'adsorption de plus de 0,5 mg d'humidité par jour après 28 jours dans une atmosphère à $23 \pm 2^\circ\text{C}$ / $75 \pm 3\%$ RH) ou de la Classe B ($\leq 5\text{mg/j}$ mesuré après sept jours) selon la description faite dans la 20ème édition de l'USP. Cela entendu que le conditionnement original n'aura pas été ouvert précédemment et que le reconditionnement de son contenu est effectué en une seule opération [47].

5.9. Contrôle

L'activité de contrôle fait appel à des compétences spécifiques que ce soit au niveau pharmaceutique ou technique [51].

Afin d'assurer la sécurité thérapeutique du patient, les préparations magistrales doivent répondre à un niveau de qualité élevé.

Aussi, le contrôle qualité de ces préparations prend en compte les exigences de la Pharmacopée [52].

Les erreurs humaines ou liées au matériel peuvent être à l'origine de non conformités et/ou de destructions des préparations.

5.10. L'assurance qualité

L'exploitation des non-conformités enregistrées au préparatoire permet d'améliorer le système d'assurance qualité, ce qui doit réduire à terme leur incidence. Si le contrôle a posteriori sur le produit fini est un moyen fiable de juger la conformité d'un lot (et doit être réalisé dès que possible), il ne doit pas être la seule composante du système-qualité. En effet, le seul contrôle terminal expose à un risque accru de conséquences en termes de coût matériel et humain lié à la destruction des lots défectueux, alors qu'un système qualité renforcé doit prévenir la survenue de tels incidents [39].

La formation des manipulateurs est formalisée. Des évaluations doivent être organisées régulièrement par le pharmacien responsable du préparatoire. Les évaluations sont basées sur l'observation des techniques de préparation ainsi que sur des questions théoriques. Chaque évaluation fait l'objet d'un enregistrement et d'un compte rendu à la personne concernée avec explication des erreurs observées et des questions restées sans réponse ou erronées.

5.11. La documentation

La documentation est un outil de transmission et de conservation de l'information essentiel à la gestion de la qualité [45].

Le système documentaire concerne toutes les étapes du processus de fabrication : de la réception de la matière première jusqu'à la libération du produit fini. Il permet d'uniformiser les procès concernant la réception, la fabrication et le contrôle [53].

Tous les documents nécessaires pertinents et suffisants au processus de préparation sont à gérer de manière cohérente selon des procédures appropriées. Des écrits clairs, lisibles, utiles et exploitables dans le temps évitent des erreurs inhérentes aux communications verbales. Les documents peuvent se présenter sur tout support autorisé (papier, informatique ou autre). Les données manuscrites sont obligatoirement limitées [45].

5.12. Règles générales

Les documents sont définis dans un manuel de qualité approuvé par le pharmacien. Ils sont conservés dans un registre qui peut être informatisé et, dans ce cas, le programme informatique est validé. Les données doivent pouvoir être imprimées au besoin. Son accès est réservé de préférence à une seule personne compétente.

Les documents portent un titre qui indique de façon explicite la nature de leur contenu. Ils sont clairs, précis, complets et compréhensibles pour tous les utilisateurs. Ils ne peuvent donner lieu à une interprétation ambiguë et jeter le trouble chez l'utilisateur. Ils sont toujours à la disposition du personnel.

Tous les documents font l'objet d'une évaluation périodique sur la base de l'expérience acquise. Ils sont tenus à jour par le pharmacien responsable avec indication de la date et la raison de la mise à jour. Toute correction apportée à un document est signée et datée, d'une manière telle que la correction n'empêche pas la lecture de la mention originale. Une modification de sens est motivée par écrit. Les anciens documents, qui sont remplacés, sont détruits.

La conservation et la protection des données sont assurées, et celles-ci peuvent être facilement restituées et présentées, sur demande, aux personnes compétentes. Sauf en cas d'autres dispositions légales, tous les documents sont conservés pendant une période d'au moins une année [38].

5.13. Les documents

Une conception homogène des documents doit être mise en place indiquant en particulier le type de document, le titre, le domaine d'application (réception des matières premières, contrôle, préparation, appareillage...).

Les documents suivants (procédures, protocoles, rapports, ...) sont présents à la pharmacie et tenus à la disposition de l'équipe officinale [38].

❖ Le dossier de lot de la préparation

La fiche de préparation, d'étiquetage et de contrôle qui comporte les informations suivantes :

- La dénomination, le dosage en substance(s)active(s) et forme pharmaceutique de la préparation ;
- Le numéro de lot de la préparation ;
- La date de la réalisation de la préparation ;
- Le nom de la personne ayant réalisé la préparation, avec s'il y a lieu, le nom et l'adresse de la pharmacie sous-traitante.
- La date de péremption ;
- Les matières premières utilisées ; dénomination et numéro de lot ou nom et numéro de lot de spécialité utilisée ;
- Les quantités ou volumes théorique préparés ;
- Les quantités pesées ou volumes mesurés ;
- Les tickets de pesées (dont celui de la double pesée pour contrôle) ;
- Les fiches qui mentionnent tous les calculs, en particulier les calculs de rendement ;
- Le type de conditionnement ;
- Le nombre d'unités conditionnées ;
- Un exemplaire de l'étiquette et éventuellement de la contre- étiquette ;
- Les résultats datés et signés des contrôles (tous y compris ceux de la sous-traitance) ;
- La décision de la libération du lot et les documents de contrôle avec la date, le nom et

- la signature du pharmacien qui libère le lot de la préparation) ;
- La copies de la prescription ou figure le numéro d'ordonnancier correspondant à la dispensation effectuée ;
- Le relevé des anomalies et incidents éventuels survenu au cours de la préparation ;
- La documentation relative aux réclamations ;
- Le certificat de destruction (éventuellement) [45].

❖ **Le registre des préparations :**

Distinct de l'ordonnancier, ce registre comporte des informations sous forme écrites ou informatisées qui permettent la reconstitution du suivi de la préparation et l'évaluation.

Chaque transcription ou enregistrement comporte les informations suivantes dans l'ordre chronologique :

- Un numéro d'ordre (qui constitue le numéro de lot) à reporter sur l'ordonnancier lors de la dispensation) ;
- La date de réalisation ou de délivrance de la préparation ;
- Les nom et adresse du prescripteur ou le service de soins de l'établissement ;
- Le nom du patient et son adresse ou le nom et l'adresse de l'officine de pharmacie réalisant la dispensation ou le nom du service de soin de l'établissement pour les préparations magistrales, le nom du service de soin de l'établissement pour les préparations hospitalières et les autres préparations mentionnées dans le guide ;
- La dénomination de la préparation avec la composition qualitative et quantitative complète de la préparation avec notamment son dosage en substance(s) active(s), sa forme pharmaceutique et son conditionnement ;
- Le nombre d'unités préparées par lot, avec indication de la masse, du volume et du nombre d'unités de prise pour les formes unitaires ;
- L'identification de la personne (une même et seule personne) ayant réalisés la préparation [45].

6. Méthode de préparation des gélules

6.1. Dans l'industrie

La fabrication industrielle des gélules se compose de différentes étapes ; le mélange des poudres, le remplissage des gélules et leur fermeture. Enfin, la dernière étape est celle du conditionnement des gélules dans leur blister, pot ou boîte.

6.2. Le mélange

Un mélange efficace et homogène est un point essentiel à aborder dans la fabrication des formes solides unidoses, tels que les comprimés ou les gélules. Une mauvaise homogénéité dans le mélange pourra induire une variabilité accrue entre les formes unidoses, rendant potentiellement toxiques les gélules ou comprimés [54].

La connaissance de nombreux paramètres sont requis afin d'obtenir un mélange de poudre homogène, comme la différence de taille, de forme et de cohésion entre les particules. Le type de mélangeur est aussi important [54]. En effet, les industriels disposent d'un matériel automatisé qui permet le mélange des poudres dans un temps et à une vitesse précise. Plusieurs types de mélangeurs existent, tels que les mélangeurs à cuve mobile, à cuve fixe, ou encore les mélangeurs par fluidisation [55].

Pendant le mélange, les industriels peuvent effectuer des contrôles afin de vérifier l'homogénéité de celui-ci. Ils effectuent des prélèvements dans la masse, soit à différents temps du mélange, soit à différents endroits du mélangeur. Ils dosent ensuite le principe actif ou le traceur colorimétrique présent dans le mélange et comparent les résultats obtenus [55].

6.3. Le remplissage des gélules

Dans le milieu industriel, le remplissage des gélules est totalement automatisé. Différents procédés de remplissage des gélules sont disponibles et choisis en fonction des propriétés des poudres (cohésion et écoulement). Il existe le remplissage par arasage, par vibration, par compresse-doseur et enfin par bourrage et disques doseurs.

Des contrôles sur les gélules sont réalisés par la suite afin de libérer les lots. En effet, les industriels réalisent des contrôles d'uniformité de masse et de teneur sur les différents lots de gélules conformément à ce que demande la Pharmacopée Européenne 9. Ces tests permettent de vérifier si les gélules sont remplies uniformément, et garantissent donc l'innocuité du produit fini.

7. Rôle du pharmacien dans l'adaptation posologique

7.1. La relation entre pharmacien et les autres professionnels de santé

Le pharmacien doit respecter les autres professionnels de santé et doit faire comprendre ce respect aux patients pour accroître la confiance de ces patients envers l'équipe de santé

Travailler ensemble en collaboration, pour accroître la surveillance du traitement médicamenteux pour un échange d'information sur le patient et pour une résolution plus compétente et efficace des problèmes liés aux médicaments.

7.2. La relation médecin-pharmacien

Il faut une coopération médecin pharmacien mais dans la plupart des cas les médecins n'arrivent pas à accepter que les pharmaciens offrent un service pharmaceutique et qu'ils ont des connaissances et des compétences suffisantes ;

La relation médecin-pharmacien peut être améliorée par des entretiens face à face et par organisation de formations en commun et promouvoir les services pharmaceutiques auprès des médecins, en se déplaçant [56].

Pour une adaptation posologique efficace, le rôle des pharmaciens reste complémentaire de celui des médecins en ce qui concerne les connaissances qu'ils entretiennent avec les patients au travers de l'ordonnance, en particulier au niveau de l'officine. L'intégration des pharmaciens au sein de l'équipe médicale selon le modèle nord-américain permet une meilleure reconnaissance mutuelle, des interventions de proximité et un rôle apprécié des prescripteurs qui restent rassurés de la vérification de leurs prescriptions et apprécient de voir des éléments analysés qui peuvent optimiser ou modifier des traitements. La prise en compte des relations que le patient entretient avec son traitement et/ou ses médicaments est essentielle à cerner au cours de l'historique médicamenteux du patient.

Le rôle du médecin se résume dans la prise en charge des patients et la prescription médicamenteuse notamment.

Le pharmacien a un rôle dans l'aide à la prescription médicamenteuse, sa validation, l'évaluation des effets et le suivi du patient.

L'industrie a placé le pharmacien pour rôle de « dispensateur » qui délivre les médicaments en dernier avant que le patient ne les prenne ; et aussi :

- La Vérification si la prescription respecte les référentiels scientifiques et porter à la connaissance du médecin certain des posologies non adaptées.
- La vérification des formes pharmaceutiques adaptées qui constitue une sécurité pour le médecin prescripteur et pour le patient.

- La vérification de certaines erreurs dues à une inattention soit lors de l'écriture de l'ordonnance, soit lors du clic dans les logiciels de prescription.
- Les techniques d'adaptation posologiques pour les médicaments à marge thérapeutique étroite et pour les patients insuffisants rénaux, les greffés, les épileptiques, les diabétiques, les asthmatiques, les insuffisants cardiaques, les patients sous anticoagulants, doivent faire l'objet d'un suivi thérapeutique régulier, avec des messages claires, homogènes et cohérents, repris par l'ensemble des professionnels de santé.
- Le pharmacien doit avoir accès au dossier du patient pour connaître d'éventuels médicaments contre indiqués.
- Détecter, analyser et gérer les interactions médicamenteuses
- Optimiser la thérapeutique : ce sont des précautions d'emploi et les mises en garde qui vont permettre d'éviter les effets iatrogènes. Par exemple : éviter l'alcool avec certains médicaments, vérifier l'absence de sucre dans certains médicaments, ne pas s'exposer au soleil quand on prend certains médicaments photo sensibilisants...etc.
- Le suivi clinique médical : réaliser par le médecin qui informe à son tour le pharmacien.
- Le suivi biologique ou thérapeutique avec parfois un dosage régulier des médicaments dans le sang pour un ajustement de doses, ou la surveillance des résultats des tests biologiques pour évaluer l'efficacité du traitement et son adhésion.
- La vigilance : la pharmacovigilance : elle est centrée sur le recueil des effets indésirables des médicaments perçus et ressentis par le patient, en particulier avec les nouveaux médicaments [57].

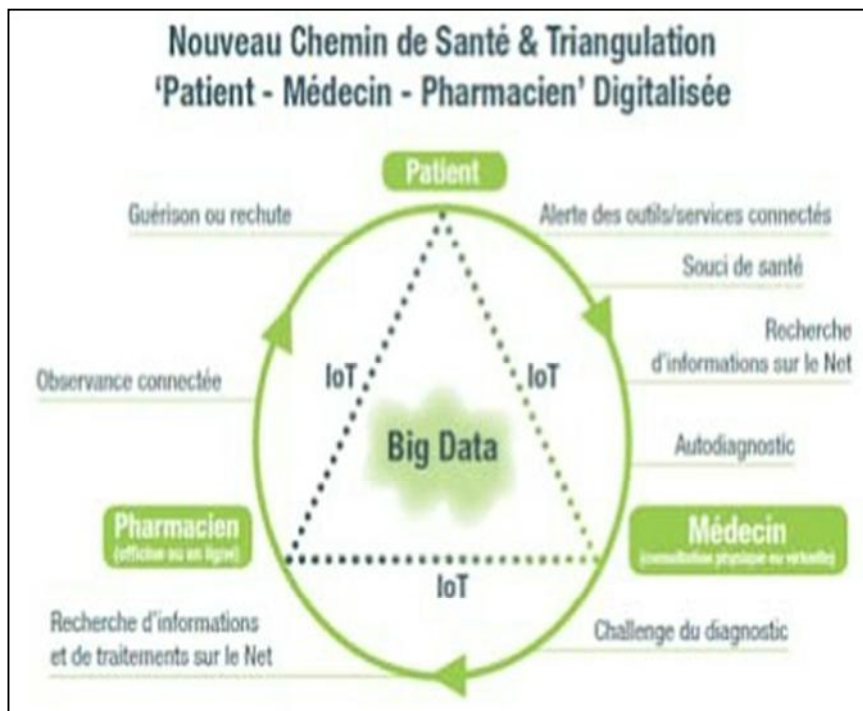


Figure 7 : Relation pharmacien, médecin et patient [57].

Chapitre 3

Adaptation posologique en pédiatrie



Les enfants forment une population hétérogène et ne peuvent être considérés simplement comme « de petits adultes ». Leur organisme est en développement dont les transformations physiologiques au cours de la croissance modifient le devenir de nombreux médicaments dans l'organisme (pharmacocinétique) et la réponse à certains médicaments (pharmacodynamie), cette spécificité pharmacologique ayant des conséquences sur le choix de traitement et la posologie.

La prescription et l'administration des médicaments en pédiatrie sont des opérations complexes, la plus part du temps il est nécessaire d'adapter des formes adultes en fonction de poids (dose/kg), de la surface corporelle (dose/m²) et de l'âge. Les posologies à employer sont souvent mal définies du fait d'une insuffisance d'études cliniques. Les prescriptions hors AMM en outre les formes galéniques commercialisées sont souvent inadaptées, et le personnel infirmier doit parfois procéder à des dilutions importantes des formes disponibles. Avant l'âge de 6 ans car il est difficile d'avaler un comprimé ou une gélule, ce qui implique le besoin d'une large gamme de dose pour les formes orales sèches.

Chaque dosage médicamenteux ne représente qu'une faible part de marché, c'est pourquoi l'industrie pharmaceutique s'intéresse peu au développement de médicaments pédiatriques. De ce fait, de nombreux médicaments (45 à 60 % au sein de l'Union européenne) sont utilisés hors AMM chez l'enfant.

1. Spécificités de la population pédiatrique

Fabriquer des médicaments ayant une formulation appropriée à l'âge du patient représente un challenge pour la recherche pharmaceutique.

Le corps humain subit divers changements de la naissance jusqu'à la mort. La maturation des organes est le facteur prédominant pour déterminer la thérapeutique pharmaceutique. La sous population pédiatrique montre des différences fondamentales qui doivent être prises en compte [5].

2. Classification de la population pédiatrique selon la FDA

Pendant leurs cinq premières années de vie, 95% des enfants se voient prescrire plusieurs médicaments. Peu de molécules utilisées chez ces jeunes patients possèdent une autorisation pour cette indication.

Dans son continuel effort pour améliorer la sécurité et l'efficacité des médicaments chez l'enfant, la FDA : U.S. Food and Drug Administration (équivalent de l'EMA aux Etats-

Unis), a défini cinq sous-groupes qui sont basés sur l'âge. Chaque sous-groupe n'est pas homogène mais comporte des caractéristiques communes concernant la croissance.

Tableau 3 : Classification de la population pédiatrique selon la FDA

Age de groupe	Classification de la FDA
Intra-utérin	De la conception à la naissance
Nouveau-nés prématurés	/
Nouveau-nés	De la naissance à 1 mois
Nourrissons	De 1 mois à 2 ans
Enfants	De 2 ans au début de la puberté
Adolescents	De la puberté à l'âge adulte

En France, il existe une classification similaire :

Le comité des médicaments à usage humain recommande une classification de la population pédiatrique comme suit :

Tableau 4 : Classification de la population pédiatrique selon le comité des médicaments à usage humain

Age du groupe	Classification française
Prématurés, nouveau-nés à terme	De la naissance à 27 jours
Nourrissons et bébés	De 28 jours à 23 mois
Enfants	De 2 ans à 11 ans
Adolescents	De 12 ans à 16 ans

Cette classification en fonction de l'âge n'est pas l'unique instrument qui permet de déterminer les posologies pédiatriques. Il faut bien sûr tenir compte des différences individuelles de développement, du poids de l'enfant, de l'avancée de la maladie, etc.

Au regard des connaissances actuelles, les dosages les plus précis sont déterminés à partir de l'âge mais aussi du poids de l'enfant. Il arrive qu'on utilise la surface corporelle (calculée en fonction de la taille et du poids et exprimée en mètre carré), elle permet une meilleure

corrélation avec beaucoup de phénomènes physiologiques. Cette pratique est réservée aux médicaments ayant une faible marge thérapeutique afin d'éviter le risque de surdosage.

3. Piliers de l'optimisation thérapeutique en pédiatrie [58]

3.1. Particularité pharmacocinétique

Traditionnellement, les dosages à administrer aux nourrissons et aux enfants étaient obtenus en réduisant ceux de l'adulte en fonction de l'âge ou du poids de l'enfant. Grâce aux résultats de nombreuses recherches sur les changements qui se produisent au cours de la maturation du corps humain, il est aujourd'hui permis d'avoir une meilleure appréciation des différences de mise à disposition du médicament chez l'enfant quand elle est comparée à celle de l'adulte.

3.1.1. Absorption

L'âge influence les fonctions physiologiques de tout le tractus gastro-intestinal (acidité gastrique, vidange gastrique, motilité intestinale, activité des enzymes gastro-intestinales, fonction biliaire, superficie et maturation de la muqueuse), ce qui peut affecter le taux d'absorption des médicaments, en fonction de leurs propriétés physico-chimiques et de la forme pharmaceutique. Le pH gastrique est compris entre 6 et 8 à la naissance. Il chute brutalement pendant les premières heures de vie puis redevient neutre. Cette achlorhydrie gastrique persiste pendant environ dix à quinze jours puis le pH gastrique va doucement diminuer pour atteindre la valeur de celui de l'adulte vers l'âge de 2 ans.

La nutrition entérale influence la sécrétion d'acide par l'estomac, les nouveau-nés qui ne reçoivent qu'une nutrition parentérale sont donc considérés comme achlorhydriques. Cette hypothèse est soutenue par l'observation d'une absorption plus importante des médicaments instables en milieu acide chez ces patients.

Le temps de vidange gastrique et celui du transit intestinal sont réduits et imprévisibles chez les nouveau-nés. L'âge gestationnel et postnatal ainsi que le type et la fréquence de l'alimentation influencent la vidange gastrique. La vitesse d'absorption des médicaments est en règle générale plus lente chez les nouveau-nés et les jeunes nourrissons et les valeurs adultes sont atteintes vers l'âge de six à huit mois.

L'activité des enzymes pancréatiques est très faible chez les prématurés.

Celle des lipases est multipliée par 10 durant les neuf premiers mois de la vie et celle des amylases est multipliée par deux cents. Etant donné que la concentration en sels biliaires des nouveau-nés et des nourrissons est également basse, l'absorption des vitamines et celle des médicaments liposolubles sont faibles durant la petite enfance.

L'effet de premier passage hépatique a été peu évalué chez les nourrissons et chez les enfants. Le taux de maturation des voies métaboliques serait directement lié à la biodisponibilité orale du médicament soumis à l'effet de premier passage hépatique. Les médicaments qui subissent une glucuronidation peuvent avoir une disponibilité systémique modifiée jusqu'à l'âge de trois ans environ en raison d'un déficit de maturation du système de conjugaison.

La colonisation et l'activité métabolique de la flore bactérienne intestinale atteignent celles de l'adulte vers l'âge de deux à quatre ans. L'absorption de la vitamine K dépend, dans une certaine mesure, du développement de la flore intestinale étant donné qu'elle synthétise une grande quantité de ménaquinone c'est-à-dire de vitamine K₂.

L'absorption des médicaments est à la fois variable et aléatoire chez les nouveau-nés et les nourrissons. Par la suite, elle semble comparable à celle de l'adulte sauf dans le cas de maladies chroniques ou de procédures chirurgicales qui la modifient [59].

3.1.2. Distribution

Les quantités d'eau, de graisse et de protéines changent considérablement entre la période néonatale et l'âge adulte. Le pourcentage d'eau totale et d'eau extracellulaire diminue rapidement dans la jeune enfance pour atteindre la valeur adulte vers 12 ans.

Avant cela, chez les nouveau-nés, les substances hydrosolubles ont un volume de distribution plus important qui nécessite une augmentation des doses. Inversement on peut s'attendre à une diminution du volume de distribution pour les produits liposolubles. On observe une modification des protéines de liaison dans le plasma : une baisse des protéines totales, de l'albumine et de l' α 1 glycoprotéine acide, ainsi que la présence d'albumine fœtale et de substances compétitives comme la bilirubine. Ceci entraîne des concentrations assez élevées de formes libres des médicaments dans le sang. Il faudra donc diminuer les dosages des médicaments ayant un fort pouvoir de liaison aux protéines plasmatiques pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité.

D'autre part, la barrière hémato-encéphalique étant moins bien formée, les médicaments passent plus facilement au niveau du système nerveux central. [59]

3.1.3. Métabolisation

Le foie est immature lors des premières semaines de vie. Il en résulte une augmentation considérable des demi-vies plasmatiques des médicaments métabolisés par le foie. Pour exemple, la demi-vie du diazépam est de 75 heures chez le prématuré, de 31 heures chez le nouveau-né alors qu'elle est de 17 heures chez l'enfant et l'adulte.

Les changements les plus importants ont lieu pendant la première année et au moment de la puberté.

Les réactions de phase 1 comme l'oxydation et la n-déméthylation sont matures à la naissance mais n'atteignent le niveau de l'adulte que vers six mois chez les nourrissons nés à terme. Les enzymes Cytochrome P450 sont les plus impliquées dans les réactions de phase 1. Il n'y a que le CYP3A4 qui soit présent chez le fœtus, les autres CYPs se développent après la naissance.

Les réactions de phase 2 (voies de conjugaison), comme la glucuronidation, n'atteignent les valeurs adultes que vers l'âge de trois ou quatre ans, mais il n'y a pas de modèle régulier d'expression de ces voies métaboliques.

Les nourrissons et les enfants de plus d'un an sont considérés comme des métaboliseurs rapides de certains médicaments. Ils pourraient donc avoir besoin soit de doses plus importantes que celles calculées en fonction de leur poids par rapport aux doses adultes, soit d'intervalles plus courts entre les doses [59].

3.1.4. Elimination rénale

L'élimination rénale des médicaments dépend du taux de filtration glomérulaire, de la sécrétion et de l'absorption tubulaire. Le taux de filtration glomérulaire est lié au flux sanguin rénal qui augmente avec l'âge pour atteindre celui de l'adulte vers l'âge de six mois. La sécrétion tubulaire arrive à maturité plus lentement : vers l'âge d'un an. Il existe une plus grande variabilité dans la maturation de la capacité de réabsorption tubulaire due à la fluctuation du pH urinaire chez l'enfant.

Ces différences physiologiques entre l'adulte et l'enfant conduisent à une plus longue demi-vie des médicaments éliminés par voie rénale chez les nouveau-nés, dès lors que sont éliminés au niveau du rein le principe actif du médicament ou ses métabolites actifs.

3.2. Particularités pharmacodynamiques

La pharmacodynamie est la réponse de l'organisme aux médicaments. La réponse peut être désirée (effet thérapeutique recherché) ou indésirable (effets non désirés parfois néfastes au sujet traité). Les particularités pharmacodynamiques sont bien appréhendées que les particularités pharmacocinétiques, bien que fréquemment évoquées à propos des effets indésirables spécifiques à l'enfant.

Les phénomènes de maturation expliquent une efficacité et une tolérance particulière de certains médicaments destinés à l'enfant [60].

3.2.1. L'immaturation de la réponse pharmacodynamique

La réponse pharmacodynamique résulte de l'interaction récepteur-principe actif.

Le principe actif diffuse au site d'action dans l'organe cible et se combine avec un récepteur, une enzyme ou une structure cellulaire quelconque, pour provoquer une réponse pharmacodynamique. La sensibilité du récepteur au principe actif peut varier d'un individu à l'autre et peut être modifiée par plusieurs facteurs dont l'âge, le sexe, l'état pathologique, le traitement concomitant avec d'autres médicaments.

Chez l'enfant, les récepteurs sont quantitativement et qualitativement très différents selon la tranche d'âge considérée car ils mûrissent très progressivement. Ceci explique que la relation dose (concentration plasmatique du médicament sous sa forme libre) – effet (réponse biologique) n'est pas toujours identique chez le nouveau-né et chez l'adulte (en particulier pour les médicaments du système nerveux central) et, au sein de la population infantile, selon la tranche d'âge considérée. L'efficacité et la tolérance d'un médicament peuvent donc être différentes chez le nouveau-né, le nourrisson et à fortiori chez l'adulte.

D'autre part, l'effet pharmacodynamique peut varier en fonction du terme: on peut donner l'exemple de la sensibilité du myocarde à la dioxine qui est plus faible chez le nouveau-né à terme que chez le prématuré ou le nourrisson. La connaissance des données pharmacodynamiques du nouveau-né, encore actuellement très parcellaire, est rendue difficile par les perturbations liées à la pathologie [61].

3.2.2. Les effets indésirables spécifiques à la pédiatrie

Les effets indésirables spécifiques à la pédiatrie s'expliquent par le fait que le médicament agit sur des organes jeunes en cours de formation. Ainsi, on peut observer des effets indésirables par perturbation du développement et de la maturation de certains organes et des effets indésirables par sensibilité accrue des organes jeunes à la toxicité médicamenteuse.

L'influence des médicaments sur la croissance et le développement normal de l'enfant, aussi bien physique que mentale, varie selon le moment et la durée de l'exposition à la molécule. Cette influence n'est malheureusement pas toujours réversible.

De la naissance à 1 mois, ce sont surtout les variations pharmacocinétiques qui sont à l'origine d'accidents thérapeutiques. Par contre, entre 1 mois et 2 ans, le système nerveux achève sa formation et son anatomie et est particulièrement sensible à l'action des médicaments. Il peut y avoir des retentissements sur la maturation du SN et la myélinogénèse de certains médicaments (atropine, ergot de seigle). Ainsi, une étude a montré que l'empoisonnement par le plomb à l'âge de 2 ans provoque un trouble du langage car c'est à cette période que se développe le langage. Les enfants d'âge supérieur montrent eux des troubles de la notion de l'espace, des formes. Le développement du cerveau dans la petite enfance correspond aux branchements dendritiques des neurones. Une intoxication à ce moment influence le nombre de synapses par neurones. Le moment de l'exposition détermine donc la nature des effets toxiques. Entre 2 ans et 12 ans, c'est la croissance osseuse qui est la plus sensible à la toxicité médicamenteuse. On peut noter, par exemple:

- ❖ un retentissement sur la croissance osseuse et cartilagineuse des corticoïdes (retard de croissance dû aux corticoïdes).
- ❖ l'épaississement des os longs et l'ossification prématurée des cartilages de conjugaison suspectés avec les quinolones, les rétinoïdes et certains macrolides.
- ❖ la dyschromie dentaire des tétracyclines.
- ❖ l'hypertension intracrânienne de la vitamine A.

Enfin, après 12 ans, des interférences sont possibles avec les phénomènes de maturation pubertaire (retard, accélération). Les hormones sexuelles peuvent, en effet, être à l'origine d'interactions avec les médicaments.

✓ Les effets indésirables liés à la plus grande sensibilité des organes jeunes

Il semblerait que certains organes jeunes présentent une plus grande sensibilité à la toxicité médicamenteuse, c'est le cas par exemple des globules rouges [les nourrissons sont, en effet, plus susceptibles que les adultes à certains produits induisant une méthémoglobinémie. En fait, l'hémoglobine fœtale qui est présente jusqu'à environ 6 mois n'est pas capable de réduire l'hémoglobine oxydée aussi efficacement que l'hémoglobine de l'adulte [29] De même, au niveau de l'oreille, on observe une sensibilité particulière de l'organe de Corti. Il sera donc plus sensible aux médicaments ototoxiques (aminosides, ...).

Cependant, il faut savoir que l'on explique encore mal certains effets indésirables plus spécifiques en pédiatrie (cataracte liée aux corticoïdes, hépatotoxicité de l'acide valproïque, *Syndrome de Reye* associé à l'aspirine, effets paradoxaux des benzodiazépines).

Les effets indésirables suite à la toxicité in utéro:

Les médicaments administrés en fin de grossesse peuvent retentir sur le nouveau-né. Ainsi, chez un nouveau-né, il faut penser à l'exposition fœtale aux benzodiazépines devant des troubles de la succion, des apnées ou une hypotonie néonatale; aux bêtabloquants devant une hypoglycémie et/ou une bradycardie, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens devant une insuffisance rénale ou une oligurie néonatale [61].

3.3. Pharmacogénétique en pédiatrie

Le profil d'apparition des différentes activités métaboliques est variable en fonction des enzymes. Les modifications pharmacocinétiques caractérisant le développement ont un impact sur le phénotype et expliquent que chez l'enfant les relations entre phénotype et génotype.

3.4. Autres particularités

- ✓ L'enfant est exposé aux erreurs d'utilisation : erreurs de calculs (posologie précise), rareté des formes galéniques adaptées imposant de déconditionner et reconditionner certains médicaments.
- ✓ L'administration par voie veineuse expose aux erreurs de dilution [62].

4. Médicament et enfant

En réalité, la majorité des médicaments enregistrés ne le sont pas pour une utilisation pédiatrique. La raison de ce manque d'enregistrement auprès des autorités est que peu

d'études cliniques contrôlées dans la population pédiatrique ont été menées et les données disponibles sont souvent quantitativement et qualitativement insuffisantes. La sous-évaluation des médicaments en pédiatrie est expliquée par de nombreux obstacles:

- ❖ La spécificité ou la rareté de certaines pathologies dans une tranche d'âge ;
- ❖ Les difficultés techniques telles que la mise au point d'une forme liquide pour la voie orale ou la sécurité du conditionnement d'une part, le manque de méthodes micro analytiques pour le dosage de faibles quantités sanguines d'autre part;
- ❖ Les essais cliniques sont réputés plus difficiles chez l'enfant en raison d'aspects méthodologiques parfois spécifiques, la difficulté d'obtenir le consentement des parents, la nécessité de mener des essais dans différentes tranches d'âge, les problèmes éthiques, l'inadaptation des outils d'évaluation de l'efficacité et de la toxicité à long terme des médicaments;
- ❖ La faible motivation des firmes pharmaceutiques de s'investir dans des recherches en raison de la taille limitée de la population et de ce fait aux faibles retombées économiques ;
- ❖ L'absence d'obligation par les autorités d'enregistrement contraignant les fabricants à proposer des recommandations pédiatriques de leurs médicaments.

On observe que la plupart des médicaments commercialisés ont une galénique solide et un dosage adapté à l'adulte. Des considérations économiques se cachent souvent derrière ce manque : un exemple est illustré par la caféine qui est le médicament de choix contre l'apnée du nouveau-né mais dont aucune firme pharmaceutique ne veut développer une formulation pédiatrique. La mise en forme liquide de comprimés ou de capsules est risquée en raison du manque d'informations concernant la stabilité, la solubilité et la biodisponibilité. De plus, même certains liquides ne sont pas adaptés car ils doivent subir des dilutions pouvant entraîner des erreurs. D'autre part, la présence d'excipients indésirables et/ou non mentionnés ne permet pas l'administration des médicaments à l'enfant. La quantité correcte de diluant que recommande le fabricant correspond ou dépasse parfois les quantités journalières de liquide à administrer au nouveau-né [61].

4.1. La problématique de prescription en pédiatrie

La problématique est simple : il existe un manque manifeste de médicaments évalués en pédiatrie ce qui oblige, par nécessité, l'utilisation des médicaments hors de l'AMM par les pédiatres et les médecins généralistes. Ces utilisations ne sont pas sans risque si un certain nombre de données pédiatriques ne sont pas prises en compte [62].

4.2. Règle de prescription

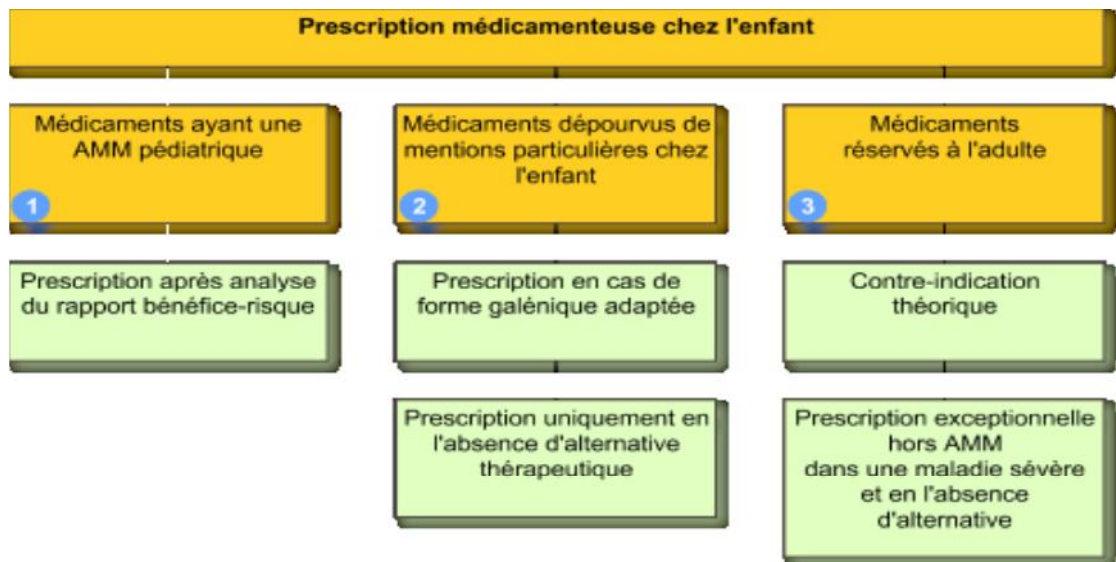


Figure 8 : Arbre décisionnel et règles de prescription chez l'enfant [62].

Il faut choisir en priorité les médicaments ayant une AMM pédiatrique tout en s'assurant toujours que le bénéfice d'un tel traitement est supérieur au risque.

✓ Pour les prescriptions hors AMM

- ❖ Chez le nouveau-né, les capacités d'élimination hépatique et rénale diminuées et l'augmentation du volume de distribution impliquent une dose unitaire proche de celle de l'adulte mais un plus grand espacement des doses ;
- ❖ Chez le nourrisson et l'enfant, le métabolisme accéléré et le grand volume de distribution imposent des doses unitaires plus élevées et des prises plus rapprochées que chez l'adulte. L'infirmière applique les prescriptions médicales, qui doivent répondre aux exigences suivantes afin d'éviter des erreurs potentiellement graves. Les prescriptions, claires et précises, doivent indiquer :
 - Le nom, prénom et poids de l'enfant ;

- La date, le nom et la signature du prescripteur ;
- Le nom du médicament, la forme et la présentation ; les modalités de préparation, de dilution éventuelle ;
- La posologie : la dose journalière en mg/kg (et son équivalent en ml), la dose unitaire accompagnée de l'espacement horaire des doses (exemple : 5 mg toutes les 8 heures) ;
- La durée du traitement ;
- L'infirmière doit disposer de tous les éléments de calcul permettant de vérifier la prescription du médecin (principe de double sécurité). Par exemple : 50 mg/kg/j en deux prises, soit 500 mg/j, soit 2×250 mg/j (poids = 10 kg) ;
- L'infirmière qui exécute la prescription doit indiquer quand elle le fait et signer ;
- Même si une prescription est reconduite d'un jour sur l'autre, elle doit être réécrite par le médecin [63] ;

4.3. L'administration du médicament

Les formes galéniques utilisées en thérapeutique adulte ne sont généralement pas adaptées à l'enfant. En effet, d'une part, une dilution des formes pharmaceutiques est le plus souvent nécessaire pour adapter la posologie et favoriser l'observance, d'autre part, la physiologie et la morphologie de l'enfant nécessitent souvent des formes galéniques et des voies d'administration adaptées [63].

4.4. Problèmes posés par l'administration orale des médicaments à l'enfant

L'administration orale des médicaments est la voie d'administration la plus utilisée. Il existe un consensus général parmi les pédiatres et les parents d'enfants de moins de cinq ans. Les jeunes enfants ont beaucoup de difficultés voire sont incapables d'avaler un médicament sous forme orale solide. Les présentations liquides permettent une grande flexibilité de dosage pour une population pédiatrique hétérogène. C'est la forme galénique qui semble la mieux adaptée à l'usage pédiatrique, à condition que la dose prescrite puisse être administrée dans un volume de liquide qui tienne compte de l'âge.

De nombreux médicaments utilisés en pédiatrie n'ont pas été étudiés dans cette perspective. Ils sont utilisés hors AMM et il n'existe donc pas de formulation adaptée.

Utiliser des médicaments sans AMM pédiatrique entraîne un risque de diminution de la sécurité, de la qualité et de l'efficacité du traitement et d'augmentation des effets indésirables. De plus, la plupart de ces médicaments n'existent que sous forme solide (forme sèche). Pour les enfants qui ne peuvent pas avaler de comprimés ou de gélules, le fait de changer la forme galénique d'un médicament est une source d'erreurs supplémentaires qui accroît encore les risques.

Nous sommes donc confrontés à deux problèmes majeurs lors de l'administration d'un médicament prescrit à un enfant : l'absence de dosage et l'absence de forme galénique adaptés. Ce qui peut justifier les pratiques observées dans les services pédiatriques concernant les modifications de formes galéniques et les dilutions réalisées par les infirmières [63].

5. L'adaptation posologique en pédiatrie

"Toutes les substances sont des poisons; ce qui différencie la thérapeutique du toxique, c'est la dose».

Le but d'un traitement par un médicament, c'est d'administrer la dose optimale permettant d'atteindre l'efficacité, sans entraîner de toxicité [64]. Il est donc indispensable de procéder à une adaptation posologique lors de l'administration d'un médicament chez l'enfant, étant donné toutes les caractéristiques pharmacocinétiques de l'enfant.

Plusieurs méthodes ont été mises au point pour tenter d'extrapoler les doses utilisées chez l'adulte à l'enfant. Très souvent la dose recommandée chez l'enfant a été calculée à partir de celle recommandée chez l'adulte par une simple règle de trois, selon la formule:

$$\text{Dose enfant} = \text{S enfant} / 1.73 \text{ m}^2 \times \text{dose adulte}$$

Utilisant la surface corporelle (1.73 m² représente la surface corporelle habituellement admise pour un adulte de 70 kg).

La même règle de trois peut être utilisée avec le poids au lieu de la surface corporelle, cependant, celle-ci est mieux corrélée à de nombreuses fonctions que le poids du corps: débit cardiaque, volumes plasmatiques, compartiments hydriques, filtration glomérulaire, débit respiratoire... etc. [64].

Cette méthode suppose que la dose de l'enfant est directement proportionnelle à celle de l'adulte. Or, ceci est bien entendu inexact : il n'existe pas un simple rapport de proportionnalité entre l'enfant et l'adulte puisque les différents paramètres pharmacocinétiques subissent des variations

plus ou moins rapides qui ne se font pas de manière progressive et linéaire en fonction de l'âge. Il est donc impossible d'adopter un facteur de correction constant par rapport à la posologie employée chez l'adulte [65]. Ainsi, l'administration d'une même dose de médicament, même normalisée par rapport au poids du corps, ne permet pas d'obtenir chez l'enfant les mêmes concentrations plasmatiques moyennes, à l'état d'équilibre que chez l'adulte [64].

Pour certains médicaments dont l'intervalle thérapeutique est large, l'imprécision dans l'estimation de la dose chez l'enfant peut ne pas exposer l'enfant à l'inefficacité ou à la toxicité.

Une simple règle de trois peut alors s'avérer suffisante; mais doit être validée par des études pharmacocinétiques chez l'enfant [64].

Pour les médicaments à intervalle thérapeutique étroit, la dose doit être déterminée pour les différentes tranches d'âge. Pour ces médicaments, la détermination d'une dose moyenne recommandée dans chaque tranche d'âge peut encore s'avérer insuffisante, compte tenu de l'importante variabilité interindividuelle, et une adaptation individuelle de la posologie

Devient nécessaire.

Un certain nombre de principes théoriques sont utiles lors de la recherche de la dose efficace théorique chez un enfant :

- ❖ Chez le nouveau-né : les posologies unitaires sont identiques à celles de l'enfant plus âgé mais l'intervalle entre les administrations est plus espacé, du moins dans les 8 à 15 premiers jours de vie, étant donné l'augmentation de la demi-vie d'élimination liée à l'immaturation hépatique et rénale [66].
- ❖ Chez les jeunes enfants : la plus grande vitesse de métabolisation nécessite l'administration de plus grandes doses par unité de poids corporelle que les adultes pour obtenir la même concentration plasmatique. Le large volume de distribution explique la nécessité, dans de nombreux cas d'administrer des doses de charge (doses unitaires rapportées au poids) plus élevées chez l'enfant que chez l'adulte [67]. De plus, la plus grande vitesse d'élimination nécessite des administrations plus fréquentes [68].

Cependant ces notions ne suffisent pas à définir des posologies précises pour un médicament donné.

A quel âge l'enfant passe-t-il du stade d'hypo métaboliseur au stade d'hyper métaboliseur pour un médicament donné? Dans quelle proportion la fraction libre du médicament va-t-elle être augmentée?

Les études pharmacocinétiques pour chaque médicament sont irremplaçables. Il s'agit essentiellement de définir la clairance et la demi-vie d'élimination. Le volume de distribution apparent n'est utile que pour calculer les doses de charge. L'étude de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques est indispensable chez le nouveau-né si cette liaison est de forte affinité [69].

Ainsi, si les phénomènes de maturation ne sont pas pris en compte et si les posologies ne sont pas adaptées en fonction de l'âge, le médicament peut être toxique du fait de son accumulation, tout particulièrement en période néonatale.

Prenons l'exemple du Cisapride® (retiré de marché depuis 2014) :

Qui a été récemment identifié comme pouvant être responsable de troubles de la dépolarisation avec allongement de l'intervalle QT chez le nouveau-né en l'absence d'autres facteurs de risque. Ils ont montré in vitro, en utilisant des microsomes hépatiques provenant de fœtus, de nouveau-nés, d'enfants et d'adultes et des cellules de culture exprimant chacun des principaux cytochrome P-450, que le Cisapride® n'est pas métabolisé dans les premières semaines de vie en raison d'une absence d'activité du CYP3A 7 vis à vis de cette molécule.

En effet, le contenu hépatique en CYP3A varie au cours du développement du stade fœtal à l'âge adulte. Cependant, il existe plusieurs isoformes. Dans le foie fœtal, l'isoforme prédominante est le CYP3A 7, alors que chez l'adulte le CYP3A7 est absent, remplacé par le CYP3A4. Le remplacement s'effectue dans les premières semaines de vie.

La spécificité de substrat de ces 2 enzymes n'est pas identique. Si un médicament est métabolisé de manière identique par le CYP3A4 et le CYP3A7, il est probable que sa clairance hépatique sera peu modifiée au cours du développement. Au contraire, si un médicament est métabolisé par le CYP3A4, mais pas par le CYP3A7, son métabolisme hépatique sera diminué chez le nouveau-né.

Il faut donc être particulièrement vigilant avec les médicaments substrats du CYP3A4 dont la toxicité est concentration-dépendante [70].

6. L'adaptation des formes galéniques (formes sèches) de l'adulte à l'enfant

Les formes solides orales (comprimés, gélules) représentent la forme galénique majoritaire chez l'adulte. Or, les comprimés et les gélules sont souvent disponibles à des dosages non appropriés en pédiatrie ; leur taille n'est également pas adaptée à l'enfant de moins de 5 ans qui ne peut ni les avaler ni les croquer [71].

L'utilisation d'une forme solide adulte chez un enfant passera donc par une transformation de la forme galénique. Cependant, la transformation d'une forme galénique en une autre peut entraîner de profonds retentissements, notamment une modification de la vitesse d'absorption et de la biodisponibilité du principe actif [71].

Ainsi, si un comprimé est broyée, si une gélule est ouverte ou diluée avec d'autres substances auxiliaires, la biodisponibilité doit être étudiée pour garantir au malade le même bénéfice thérapeutique pour une même dose de principe actif administré par une même voie. Notons que certains comprimés comme les comprimés à délitement entérique, et certains comprimés à libération prolongée ou enrobés ne doivent pas être coupés car les propriétés pharmacocinétiques deviennent complètement aléatoires, la saveur et la stabilité du principe actif sont modifiées.

D'autre part, le fractionnement d'un comprimé pour obtenir une dose utilisable chez l'enfant est délicat et ne permet d'obtenir que des dosages approximatifs, éventuellement acceptable pour des médicaments à marge thérapeutique large. Ainsi, il est impossible de casser un comprimé en plus de deux demi-moitiés. Les comprimés solubles ou effervescents sont administrés en prélevant un certain volume de principe actif dissous qu'il est difficile de quantifier précisément [71].

Les formes liquides orales sont les plus adaptées à l'enfant, surtout avant 5 ans, étant donné leur morphologie. L'utilisation de formes injectables par voie orale est une pratique très largement répandue, mais présente des risques thérapeutiques liés au pH de la solution, à la présence éventuelle d'excipients peu compatibles avec la voie orale et à la biodisponibilité orale de ces spécialités. Elle permet cependant une plus grande facilité d'adaptation des doses unitaires au poids par rapport aux formes galéniques solides. Pour certains médicaments, cette pratique peut être validée [69].

Les gélules sont les préparations pédiatriques les plus fréquemment réalisées, (36) car elles posent moins de problèmes de stabilité et de compatibilité que les formes orales liquides. Elles sont considérées comme le vecteur d'une poudre destinée à être diluée dans une boisson

ou une alimentation semi-liquide. Les pharmacies qui pratiquent une dispensation nominative préparent plus de gélules que celles distribuant les médicaments globalement dans les armoires de service. La dispensation nominative prend mieux en compte l'inadéquation de la spécialité commerciale à l'enfant hospitalisé.

Le comprimé est la forme la moins adaptée au petit enfant, dans la majorité des cas, le RCP ne contient pas de mention pédiatrique. Les comprimés utilisés en pédiatrie contiennent des doses trop élevées en principe actif et sont la plupart du temps coupés. Malheureusement les dispositifs spécifiques pour cette opération sont très peu utilisés alors qu'ils permettent une précision acceptable [72].

Le personnel infirmier ne devrait pas être en situation de broyer ou fractionner un comprimé pour l'administrer. La fraction réellement absorbée par l'enfant est inconnue (lors de la dispersion dans le liquide, une fraction du principe actif risque de s'adsorber sur les parois du contenant, une autre reste en suspension alors qu'une troisième se dissout). L'erreur de dose est majorée lorsqu'une fraction seulement du liquide est prélevée.

7. Observance thérapeutique et formes galéniques (formes sèches)

Les formes orales sèches peuvent également être utilisées en pédiatrie. Le principal de ces formes est une acceptabilité correcte pouvant être améliorée par un enrobage lorsque le principe actif a un goût amer ou désagréable. Afin de faciliter la prise d'un comprimé, pour adapter la posologie chez l'enfant ou pour palier un désert industriel de formes adaptées à la pédiatrie, le comprimé adulte est souvent pilé pour être administré chez l'enfant (mêlés avec un aliment solide ou une boisson) [73]. En effet, la taille des comprimés/gélules est parfois trop importante. Le risque de fausse route n'est pas négligeable lié à une immaturité de la déglutition. Piler des comprimés ou ouvrir des gélules est alors le seul recours possible. Ces pratiques sont très fréquentes en pédiatrie et suscitent de nombreuses controverses [74] quant au risque iatrogénique. La principale limitation de la substitution de la forme buvable par la forme solide est donc la taille des comprimés [75] et les difficultés de déglutition. Cependant, certains enfants seraient capables d'avaler un comprimé pour adulte dès 6 ans alors que d'autres études ont montré que de nombreux enfants étaient capables d'avaler les comprimés dès l'âge de 3 ans. Un apprentissage précoce, entre 3 et 5 ans, de la déglutition faite par des ergothérapeutes [76]. Ceci permettrait aux jeunes enfants d'avaler les comprimés sans risque de fausse route.

7.1. Formes galéniques orales sèches : alternatives

Devant la pauvreté de l'arsenal thérapeutique pédiatrique par voie orale, certaines formes galéniques mieux adaptées ont été mises au point. Les comprimés orodispersibles/lyoc ont l'avantage de pouvoir être administrés sans apport hydrique et se laissent fondre dans la cavité buccale. Le passage des comprimés à la forme orodispersibles/lyoc a augmenté l'observance du patient grâce à sa prise facilitée [77]. Ils sont actuellement recommandés par l'OMS en pédiatrie [78]. Des comprimés dispersibles qui, après ajout d'eau, donnent une suspension buvable peuvent également être une alternative. Cette forme galénique apporte plusieurs avantages : efficacité, sûreté, bonne tolérance et uniformité de la dose. En comparaison à une forme buvable prête à l'emploi, cette forme a l'avantage de ne pas devoir être conservée au réfrigérateur, d'être facilement transportable, d'avoir un risque d'erreur de mesure de dose plus faible et une administration qui se fait avec de plus petits volumes. Il existe également des comprimés sécables permettant de fractionner la dose pour rendre le comprimé plus facile à avaler par l'enfant. Le fractionnement des comprimés est préférable à l'écrasement ou à la dispersion qui comportent plusieurs risques comme la détérioration ou l'adsorption du principe actif par les parois du récipient et des instruments qui ont servi à le piler, ainsi que la libération de leur goût désagréable [79]. Enfin, les formulations à action prolongée permettent de limiter les prises multiples, ont un impact moindre sur le quotidien du patient et amélioreraient en conséquence l'observance thérapeutique.

8. Rôle de conseils du pharmacien en pédiatrie

Les professionnels de santé, et particulièrement les pharmaciens, ont un rôle important dans l'éducation des parents pour la prise en charge médicamenteuse de leurs enfants [80]. Lors de la délivrance des médicaments, ils ont pour rôle essentiel de rassurer et de former les parents dans l'objectif de prévenir d'éventuelles erreurs iatrogènes et d'améliorer l'observance thérapeutique. Il est également important que celui-ci fasse un point sur l'intervalle des doses à respecter, expliquer comment la mesure de la dose s'effectue, sur la conservation du produit et sur l'importance de la bonne observance thérapeutique. Les dispositifs médicaux sont plus ou moins faciles d'utilisation et leur précision de dosage est variable, il est donc primordial que lors de la délivrance le pharmacien explique aux parents leur utilisation. Afin d'améliorer la palatabilité des solutions et par conséquent de faciliter la prise médicamenteuse, certains auteurs recommandent les solutions au goût rafraîchissant de fruit (exemple : l'orange), bien que les goûts varient et évoluent avec l'âge. Lorsque la solution n'a pas un goût appétant,

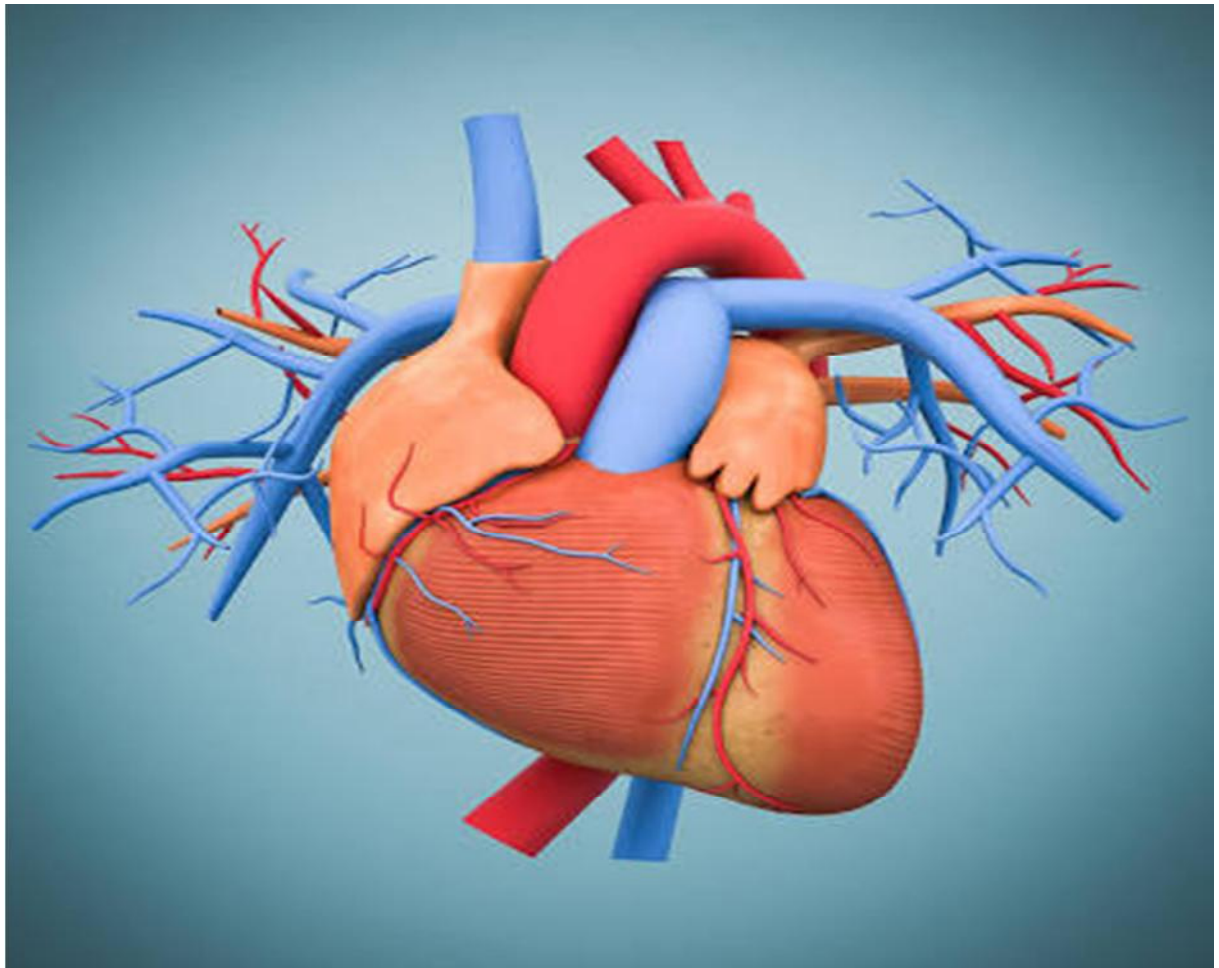
d'autres conseillent une conservation réfrigérée de la solution, même si celle-ci n'en a pas besoin car une solution fraîche peut atténuer un goût désagréable. Le pharmacien peut éventuellement prodiguer ses conseils après avoir vérifié que la réfrigération n'endommage pas le principe actif.

Pour la prise d'aérosol, bien que des éducations thérapeutiques soient mises en place, la difficulté de la coordination « main-bouche » limite l'utilisation de cette forme. Il est toutefois toujours possible que le pharmacien propose une chambre d'inhalation aux parents pour faciliter la prise médicamenteuse. L'éducation thérapeutique des parents en compagnie de leurs enfants est essentielle pour limiter le risque d'erreur et améliorer l'observance thérapeutique. Les préparations magistrales ou hospitalières sont également une alternative pour une meilleure prise en charge en pédiatrie.

Les pharmaciens devraient donc être régulièrement sollicités pour répondre à des besoins d'adaptation des formes pharmaceutiques à l'usage pédiatrique, en termes de doses, de formes galéniques et d'excipients.

Chapitre 4

Adaptation posologique en cardiologie



1. L'adaptation posologique en cas d'insuffisance cardiaque

1.1. Définition de l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque (IC) est définie comme une défaillance des fonctions cardiaques, ce qui provoque une diminution de la perfusion sanguine de l'ensemble des organes du corps. Le cœur est incapable d'assurer dans les conditions normales le débit sanguin nécessaire aux besoins métaboliques et fonctionnels des différents organes.

La pression intravasculaire augmente en amont du cœur, ce qui se traduit par une accumulation de liquide dans les membres inférieurs et dans les poumons. Tout excès chronique ou aigu de la charge de travail et toute diminution chronique ou aiguë de la perfusion coronaire peuvent entraîner une dysfonction de ventricule gauche aboutissant, en quelques heures ou en plusieurs dizaines d'années, à une insuffisance cardiaque.

L'insuffisance cardiaque est un syndrome et non une maladie pouvant présenter différentes formes et correspondant à la continuité de la plupart des pathologies cardiaques. Il s'agit d'une affection du sujet âgé extrêmement fréquente.

La définition retenue par la Société Européenne de Cardiologie repose sur la présence de 3 critères :

- ❖ présence de symptômes d'insuffisance cardiaque (au repos ou à l'effort) ;
- ❖ associés à une preuve de préférence de dysfonction cardiaque systolique et/ou diastolique (au repos) ;
- ❖ et en cas de doute, une réponse favorable au traitement habituel de l'insuffisance cardiaque à savoir les diurétiques. [81].

2. Clinique de l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque se caractérise par une multitude de formes cliniques. On peut la classer en :

2.1. Insuffisance cardiaque gauche, droite, globale

L'IC gauche représente la forme la plus fréquente d'IC. Elle est due le plus souvent à une insuffisance ventriculaire gauche définie par une incapacité du ventricule gauche à assurer un débit systémique suffisant pour couvrir les besoins métaboliques et fonctionnels de

l'organisme. Elle provient essentiellement d'une congestion veineuse pulmonaire expliquant les principaux symptômes associés (râle crépitant pulmonaires et tachycardie).

L'IC droite se définit par une incapacité du ventricule droit à éjecter le sang veineux de la circulation systémique dans la circulation pulmonaire. Elle provient essentiellement d'une congestion veineuse systémique. Elle est, soit directement liée à une cardiomyopathie droite, soit, plus fréquemment, secondaire à une hypertension artérielle pulmonaire (maladie pulmonaire ou insuffisance cardiaque gauche)

L'IC globale correspond enfin à l'association d'une insuffisance ventriculaire gauche et droite.

2.2. IC aigue ou chronique

L'IC aigue se manifeste lorsque les mécanismes d'adaptation ne sont pas mis en place (infarctus du myocarde, bloc auriculo-ventriculaire...). C'est une IC d'apparition récente et brutale ou une décompensation d'IC chronique avec des signes de congestion pulmonaire ou périphérique.

- Les patients avec une IC aigue vont présenter un de ces tableaux cliniques suivants :
 - ✓ Décompensation d'une IC chronique (congestion, œdème périphérique) ;
 - ✓ Œdème pulmonaire (détresse respiratoire sévère, tachypnée, râles, saturation en oxygène < 90% ;
- IC hypertensive (symptômes et signes cliniques d'IC accompagnée d'une hypertension et la plupart du temps avec une fonction systolique préservée) ;
- Choc cardiogénique (hypoperfusion caractérisée par une réduction de la pression systolique, l'absence ou très peu d'urines- diurèse < 0,5 ml/Kg/h) ;
- IC droite isolée (augmentation pression jugulaire, avec ou sans hépatomégalie) ;
- Un syndrome coronarien aigu a l'origine d'une IC aigue.
- L'IC chronique peut être longtemps bien tolérée grâce aux mécanismes d'adaptation. Les symptômes sont présents en permanence. Des facteurs surajoutés peuvent déclencher une décompensation aigue (infection, trouble du rythme, arrêt de traitement...).

2.3. IC de bas débit ou de haut débit

L'IC de bas débit présente une baisse de débit cardiaque au repos ou à l'effort. C'est le cas de la plupart des formes de cardiopathies (congénitales, valvulaires, hypertensives, coronarienne, cardiomyopathie).

Cependant, un certain nombre d'affections sont responsables d'IC à haut débit : fistule artério-veineuse.

2.4. IC systolique ou diastolique

L'IC présentant une altération de la fonction systolique est la forme la plus représentée (60% des IC symptomatiques). Elle se manifeste lorsque la capacité de vidange est incorrecte. Le cœur envoie alors difficilement le sang jusqu'aux organes.

L'IC systolique peut être aiguë, soit avec une pression artérielle conservée (œdème aigu du poumon), soit avec une pression artérielle effondrée (choc cardiogénique) ou enfin peut être chronique.

Certain patients présentent un tableau d'insuffisance cardiaque diastolique, à fonction systolique préservée. Ce syndrome associe des symptômes d'IC (au repos ou à l'effort), présents et retrouvés dans les antécédents objectives par une poussée d'IC aiguë congestive (sous forme d'œdème pulmonaire) ; un signe objectif (parmi ECG, radiographie, échographie, peptide natriurétique de type B(BNP) de dysfonction cardiaque au repos, avec une fonction systolique préservée ou modérément altérée (Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG>45-50%) et enfin une réponse au traitement pharmacologique de l'IC lorsque le diagnostic est en doute, il s'agit d'une anomalie de remplissage du ventricule par difficulté du cœur à se relâcher suffisamment.

L'origine du dysfonctionnement diastolique est fréquemment une hypertrophie ventriculaire gauche (suite à une hypertension artérielle, une ischémie myocardique, un rétrécissement aortique, etc.), une ischémie myocardique ou une maladie infiltrante. L'IC diastolique peut être aiguë ou chronique.

3. Suivi thérapeutique et pharmacologique

3.1. Définition et intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique

Appelé aussi monitoring thérapeutique, c'est une spécialité clinique pluridisciplinaire visant à améliorer la prise en charge du patient en ajustant individuellement la dose des médicaments pour lesquels le bénéfice clinique du suivi thérapeutique a été démontrée dans la population générale ou dans la population particulière. Il intervient dans le traitement des sujets à risque et pour les médicaments à intervalle thérapeutique étroit.

C'est une aide précieuse pour ajustement posologique dans les situations délicates. Elle se base sur l'hypothèse qu'il existe une relation entre la concentration sanguine et la réponse d'un médicament qu'il s'agisse d'un effet thérapeutique ou des manifestations toxiques.

Une posologie normale peut s'avérer inefficace pour plusieurs raisons : mauvaise absorption digestive, accélération du métabolisme, augmentation de l'élimination ou le non-complaisance du malade. De même, cette posologie peut s'avérer trop élevée en cas de diminution du métabolisme par insuffisance hépatique ou interaction médicamenteuse [81].

3.2. Intervalle thérapeutique

C'est l'intervalle entre la concentration plasmatique minimale de médicament qui produit un effet thérapeutique jusqu'à une concentration plasmatique maximale qui ne produit pas d'effet toxique.

Il intervient dans le traitement des sujets à risque et pour les médicaments à intervalle thérapeutique étroit, pour ne pas les exposer aux effets toxiques induits par des concentrations plasmatiques supra thérapeutiques.

Les sujets à risque sont ceux pour lesquels la posologie moyenne habituelle du médicament n'est pas adaptée pour des raisons physiopathologiques [81].

3.3. Pharmacocinétique du médicament

- ✓ Quelques médicaments sont connus comme nécessitant l'adaptation posologique chez les patients souffrant IC, d'autres sont administrés à des posologies normales.
- ✓ Pour les bêta-bloquants leur adaptation posologique est en fonction de l'âge du patient et en fonction de la présence d'insuffisance hépatique et/ou rénale. En cas d'insuffisance rénale l'adaptation posologique est nécessaire quand les modifications pharmacocinétiques du médicament génèrent des concentrations plasmatiques en médicament et/ ou en métabolites supérieures à celle observées habituellement chez un patient à fonction rénale normale pour une dose administrée identique
- ✓ Pour les médicaments à index thérapeutique faible pour lequel la marge est étroite entre la dose efficace et les doses toxiques comme les anti-vitamines K(AVK) et les digoxines la nécessité d'adapter les posologies s'explique par le risque de toxicité important qui peut être le résultat L'accumulation des médicaments et/ou de leurs métabolites actifs dont l'élimination est urinaire qui peuvent conduire jusqu'à une altération de la fonction rénale

- ✓ Les AVK exercent leur effet anticoagulant en inhibant une enzyme des facteurs de coagulation vitamine K dépendant (II, VII, IX, X) et des protéines C et S, à l'origine d'un effet pro coagulant.

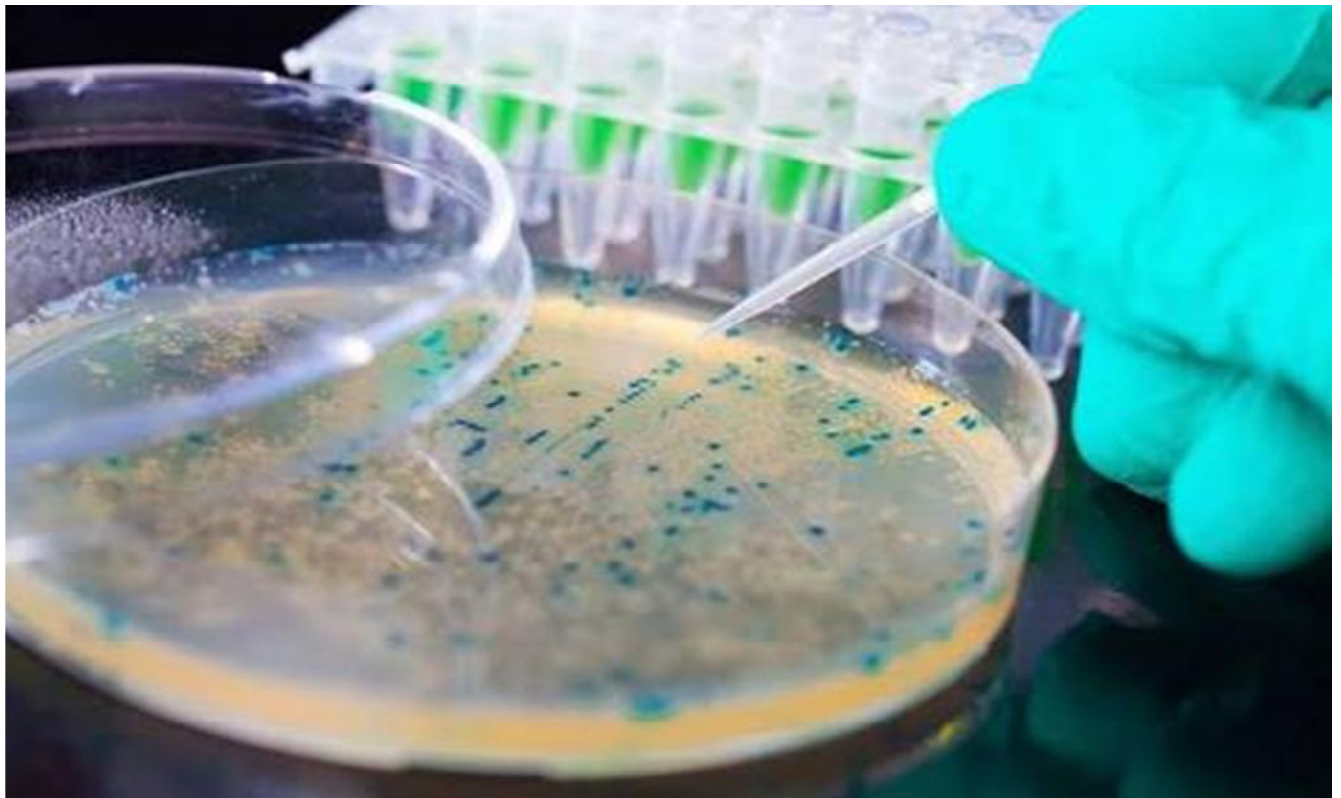
Les AVK sont métabolisés au niveau hépatique et excrétés sous forme inactive au niveau des selles et des urines ; cependant les AVK se lient aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine.

Les patients avec INR ou avec un syndrome néphrotique ont souvent une hypoalbuminémie, ce qui entraîne une élévation de la fraction libre et donc un effet anticoagulant des AVK plus marqué chez ces patients. L'adaptation posologique des AVK se fait par la mesure des temps de coagulation, le temps de quick. Le résultat est normalisé en fonction des réactifs utilisés (sensibilité des thromboplastines), et exprimé en INR : Internationale Normalized Ratio (INR). En absence d'antivitamine K la valeur de l'INR est de 1. L'INR augmente avec la dose d'antivitamine K. Pour obtenir un niveau moyen d'anticoagulation (suffisant dans la plupart des cas), l'INR doit être compris entre 2 et 3. Dans certains cas, à haut risque thrombogène, l'INR sera maintenu entre 3 et 4,5. Dans tous les cas, le risque hémorragique augmente avec l'INR et il augmente de façon exponentielle au-dessus de 3.

Au cours d'un traitement chronique, l'INR doit être déterminé à intervalles réguliers (tous les 15 jours ou tous les mois au minimum) [83].

Chapitre 5

Contrôle microbiologique de surface et d'air du local



L'adaptation posologique s'effectue dans le respect des bonnes pratiques de préparation et dans un environnement propre exempt de substances contaminantes (poussières, micro-organismes...etc).

Afin de pouvoir nous assurer de l'absence de ces dernières, nous avons faits une suite de prélèvements sur le plan de travail et fait le contrôle microbiologique.

1. Présentation des différentes méthodes de contrôle de la propreté des surfaces

De nombreuses méthodes de mesures de la contamination des surfaces sont aujourd'hui proposées. Certaines d'entre elles sont couramment utilisées dans les entreprises alors que d'autres sont uniquement employées dans le cadre d'expérimentations en raison de leur mise en œuvre trop lourde. Parmi ces dernières, nous pouvons citer la technique de brossage-lavage-récupération, la méthode de rinçage par un liquide de suivi, la technique de recouvrement de surfaces par gélose, ou encore, la recherche des protéines présentes sur les surfaces. Ces méthodes permettent, soit à apprécier la contamination des surfaces, soit à comparer ou apprécier l'efficacité d'autres méthodes. Certaines méthodes sont aujourd'hui disponibles pour le contrôle de routine du nettoyage-désinfection.

1.1. L'écouvillonnage

Cette méthode consiste en un prélèvement d'une surface déterminée avec un écouvillon en cellulose, stérile et humide. Cette technique permet de rechercher toutes les flores désirées et autorise des dénombrements.

1.2. Chiffonnage

Une variante à l'écouvillon est l'utilisation de chiffonnettes. La chiffonnette est un tissu de coton, stérile et préalablement imbibé par un milieu de culture spécifique de la flore à analyser.

Au laboratoire, un volume déterminé de liquide contenu dans la chiffonnette est récupéré puis ensemencé. Elle est cependant intéressante pour la recherche de certaines espèces bactériennes spécifiques comme les salmonelles ou la *Listeria* ainsi que pour tester des surfaces non planes ou non accessibles par d'autres méthodes de prélèvement.

1.3. Méthodes par imprégnation de gélose

Elles consistent en l'application sur une surface donnée d'une gélose spécifique des germes recherchés.

Après incubation, la lecture se fait directement sur le milieu gélosé. Trois modes de prélèvement existent:

- ❖ **La boîte de contact** : c'est une boîte plastique contenant une gélose nutritive coulée de manière à former un ménisque convexe de 1 à 2 mm d'épaisseur.
- ❖ **Le Pétrifilm** : il est composé de deux feuillets et contient, sous forme déshydratée, le milieu de culture associé à un agent gélifiant. La quantité de milieu disponible pour la croissance bactérienne est faible dans le cas du Pétri film et ne s'applique pas sur les surfaces non planes de même que la boîte de contact.
- ❖ **Les lames de surfaces** : elles sont constituées d'une lame de plastique biface recouverte d'une gélose nutritive. Elles existent actuellement pour la recherche de la flore totale, des coliformes, des levures-moisissures. Pour certaines (lames HygicultNO), les deux faces de la lame sont équivalentes alors que pour d'autres (lames HumeauNO), elles contiennent des milieux différents. Le principe d'utilisation et les réserves sont les mêmes que pour la boîte de contact. mais dans notre étude, nous avons choisi la méthode d'écouvillonnage car elle est simple à réaliser et s'applique à tous les types de surfaces (planes et/ou non planes). Cette technique nous permet de prélever les parties les plus enclavées des chaînes de production (les maillons des chaînes) [84].

2. L'aéraulique

Le système aéraulique à mettre en place en zone propre a pour but de maintenir l'air des zones à empoussièremement contrôlé dans les conditions définies par les exigences (le personnel, le produit, le procédé ...) [85].

2.1. La filtration

✓ Les différents filtres

L'efficacité d'un filtre est synthétisée de façon précise par une série de grandeurs dépendant des caractéristiques de l'air entrant : température et humidité, teneur en poussières,

granulométrie des poussières, nature et structure physique des poussières. Concrètement, cela se traduit par une classification des performances en fonction des particules à arrêter.

La dénomination de leur classe dépend de la méthode de mesure utilisée pour les essais.

On classe les filtres à couche poreuse en fonction de leur efficacité :

- ❖ Filtres à moyenne efficacité (classes G1 à G4) : Filtre plan.
- ❖ Filtres à haute efficacité (classes F5 à F9) : Filtre à poches, Filtre plissé.
- ❖ Filtres à très haute efficacité ou absolus (classes H10 à H14) : Filtre absolu.

Le plus grand risque avec les filtres est l'encrassement c'est pourquoi il est fortement indiqué de disposer de pré filtres.

En effet plus le pouvoir de filtration est élevé plus le filtre s'encrasse rapidement.

Une maintenance régulière avec changement des filtres est nécessaire.

2.2. Contrôle microbiologique de l'air

2.2.1. Méthode par sédimentation – prélèvement passif de l'air

Une boîte de pétri contenant un milieu gélosé est laissée ouverte pendant une durée prédéterminée, afin de recueillir les particules par sédimentation.

2.2.2. Méthode par aspiration – prélèvement actif de l'air

Un certain volume d'air est aspiré au travers d'un crible qui permet de faire s'impacter les micro-organismes et particules sur une boîte de Pétri contenant un milieu gélosé .Le volume aspiré doit être représentatif de la zone considérée .Le débit d'air doit être suffisant pour pouvoir prélever 1m³ D'aire dans un temps raisonnable et afin d'obtenir une vitesse d'impaction appropriées, afin d'assurer l'impaction des particules, tout en assurant la conservation de la viabilité des particules [86].

Chpitre 6

Mise en forme pharmaceutique de controles pharmacotechniques



Les tests pharmacotechniques occupent une place très importante dans le contrôle de qualité des médicaments, ils assurent avec les tests physique, chimiques et biologiques la qualité, l'efficacité et la sécurité de leurs utilisations.

Dans notre travail on s'intéresse de la forme sèche gélule car elle est la plus adaptée dans la préparation des doses

1. Définition de gélules

D'après la Pharmacopée Européenne, les gélules ou capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de principe actif. Ce sont des préparations unidoses destinées à l'administration orale. Les gélules sont constituées d'une enveloppe dure préfabriquée, constituée de deux parties cylindriques à fond hémisphérique. Elles sont composées de la tête, aussi appelée coiffe et d'un corps, le réservoir. Ces deux parties s'emboîtent l'une dans l'autre. Un renflement permet aux deux parties de se clipper, empêchant la gélule de s'ouvrir une fois remplie [87].

2. Intérêt des gélules dans l'adaptation posologique, préparations galéniques et différentes applications

Cette forme galénique est intéressante car de nombreux principes actifs ont un goût désagréable. La gélule permet ainsi de masquer le goût des matières premières. Elle peut aussi masquer l'odeur désagréable de certains principes actifs comme la méthionine. Ce sont des formes généralement simples à avaler, ainsi le patient sera plus observant à son traitement. D'autre part, il est possible de réaliser des gélules gastrorésistantes en effectuant des trempages successifs dans un film d'agent d'enrobage mais le plus important dans notre travail c'est : La gélule permette d'adapter le dosage de certains principes actifs. Elles peuvent être utilisées pour les principes actifs à marge thérapeutique étroite tels que les anti-vitamines K. Mais elles sont particulièrement intéressantes pour les formes pédiatriques et aussi pour les malades en cardiologie qui ont des réductions de doses [88].

3. Conservation des Capsules

Pour les capsules, les conditionnements doivent être particulièrement étanches à l'humidité, sous blister ou boîte plastique, ou flacon de verre à large ouverture fermant bien. D'une façon générale, elles sont à conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité [89].

4. Les contrôles pharmacotechniques des gélules

Des contrôles doivent normalement avoir lieu avant de délivrer les gélules aux patients, et plus particulièrement le contrôle d'uniformité de masse décrit dans la Pharmacopée Européenne.

4.1. Test d'uniformité de masse

L'intérêt de l'essai est de s'assurer qu'au cours de la préparation, la répartition du mélange en unité de prise a été suffisamment uniforme pour pouvoir garantir la même masse et théoriquement la même teneur en principe actif.

Le principe consiste à vérifier individuellement le poids de chaque unité par rapport à la moyenne et doivent se trouver dans un intervalle étroit de la moyenne du lot des 20 gélules prélevés.

L'interprétation des résultats se fait selon les critères d'acceptation tels qu'il figure dans la pharmacopée européenne. Le test satisfait à l'essai si la masse individuelle de chaque unité ne s'écarte de la masse moyenne du pourcentage le plus élevé indiqué selon les normes de la pharmacopée européenne et deux unités peuvent s'écarter du pourcentage le plus élevé indiqué mais aucune unité ne doit s'écarter du double de cette valeur.

Tableau 5 : Pourcentages limites imposés par la Pharmacopée Européenne⁹, dans les uniformités de masse des capsules [90]

forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecartes limites en pourcentage de la masse moyenne
Capsules, granulés non enrobés et poudres (en unité de prise)	Moins de 300 mg	10
	300 mg ou plus	7,5

L'Index d'Écart Moyen (IEM%) et le coefficient de variation des masses (CVm%), ce sont deux paramètres permettant d'évaluer la qualité des préparations :

Le coefficient de variation des masses :

$$[CVm \% = (\text{écart type des masses} \times 100) / \text{masse moyenne}]$$

Ou indice de la dispersion des masses individuelles des gélules, il reflète l'homogénéité du remplissage des gélules.

L'Index d'Écart Moyen (IEM %) donne une estimation de la perte de poudre au cours de la préparation :

$$[\text{IEM \%} = (\text{masse moyenne} - \text{masse nominale}) \times 100 / \text{masse nominale}].$$

La masse nominale correspond au contenu unitaire théorique des gélules, c'est-à-dire à la somme des masses de matières premières mises en œuvre divisée par le nombre de gélules fabriquées.

O. Pasquier *et al.* ont déterminé un seuil d'acceptabilité de ces deux paramètres définissant un triangle optimal avec comme limites maximales, pour le CVm % 4,5 % en abscisse et pour l'IEM % – 5 % en ordonnée. Le point d'intersection entre l'IEM % et le CVm % de la préparation doit se situer à l'intérieur de ce triangle [91].

4.2. La désagrégation des capsules

Ce test est destiné à déterminer l'aptitude des capsules à se désagréger en milieu liquide, dans un temps imparti. La désagrégation est considérée comme atteinte, lorsqu'il n'y a plus de résidu solide sur la grille, ou si le résidu est une substance molle, sans noyau palpable et non imprégné, ou s'il ne reste que des fragments d'enveloppes sur les grilles.

Dans le cas des petites capsules, nous placerons une capsule dans chacun des six tubes. Ces derniers seront introduits dans les vases cylindriques contenant le liquide d'immersion maintenu à une température comprise entre 35° et 39°C. L'appareil est mis en fonctionnement et fera des mouvements de montée et descente d'une amplitude d'environ 50 mm. Lorsque le temps prescrit est terminé, il faut retirer les tubes afin d'examiner les capsules et de déterminer la conformité de l'essai.

Le temps de désagréations des gélules (non enrobées) est conforme lorsqu'il est inférieur à 30 minutes [92].

4.3. Essai de dissolution des formes solides

La pharmacopée décrit quatre méthodes pour réaliser ce test :

- ❖ Les appareils à palette tournante. Le récipient contient un milieu de dissolution, le récipient est cylindrique à forme hémisphérique. La palette de forme parfaitement définie se trouve à une distance précise du fond du cylindre. Les gélules sont placées dans

l'appareil et maintenues au fond à l'aide d'un matériel approprié tel qu'une spirale en verre ou en métal.

- ❖ Les appareils à panier tournant. La palette est remplacée par un panier grillagé dans lequel est placée la gélule à tester. Les résultats sont moins reproductibles qu'avec l'appareil présenté précédemment.
- ❖ La méthode à flux continu. La gélule est placée dans une cellule traversée par un liquide de dissolution, le débit étant compris entre 0,3 et 3 L et mesuré avec une précision de plus ou moins 5%.

A chaque essai de dissolution doit être précisé les conditions opératoires, telles que la vitesse de rotation, le milieu de dissolution (volume, composition) et le mode de prélèvement. L'essai est réalisé avec une seule unité de prise et doit être répété cinq fois [93].

4.4. Les uniformités de teneur [94]

Les uniformités de teneur permettent de quantifier une molécule (principe actif ou traceur) présente dans chaque gélule. Ce test permet de savoir quelle quantité exacte de molécule est présente dans les gélules.

La pharmacopée européenne préconise un essai sur dix gélules d'un lot. Nous calculons la teneur moyenne sur les dix gélules. Le lot de gélule est accepté si la teneur individuelle d'une unité au plus sur les dix ne dépasse pas plus ou moins 15% de la teneur moyenne, et si cette unité ne dépasse pas plus ou moins 25% de la teneur moyenne. La préparation est rejetée si la teneur individuelle de trois unités ou plus sort de l'intervalle plus ou moins 15% de la teneur moyenne ou si la teneur individuelle d'une unité ou plus sort de l'intervalle plus ou moins 25% de la teneur moyenne.

En revanche, si la teneur individuelle de deux ou trois unités au plus sont en dehors de l'intervalle plus ou moins 15% de la teneur moyenne, mais sont comprises dans l'intervalle plus ou moins 25% de la teneur moyenne, il faudra prélever au hasard vingt autres unités du lot pour les doser individuellement. La préparation est acceptée si les teneurs individuelles de trois unités au plus sur les trente unités sortent de l'intervalle plus ou moins 15% de la teneur moyenne et si aucune d'entre elles ne se situe en dehors de l'intervalle plus ou moins 25%.

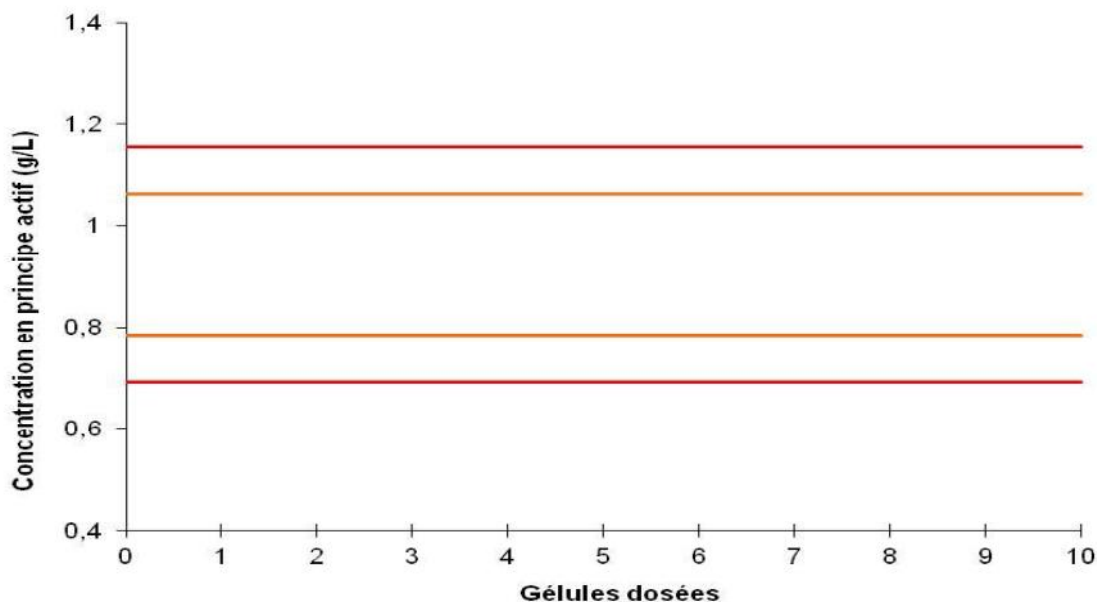


Figure 9: Exemple de graphique représentant les uniformités de teneurs des préparations unidoses prenant en compte les limites de la Pharmacopée Européenne 9.

A la suite des uniformités de teneur, un graphique reprend le dosage de chaque unité en prenant en compte les normes imposées par la Pharmacopée Européenne (figure 2). Les traits orange correspondent à la limite plus ou moins 15%, les rouges à la celle de plus ou moins 25%. Le dosage des gélules doit donc se situer entre les deux traits orange afin que le lot soit acceptable et conforme à la Pharmacopée Européenne 9.

Calculs

Les teneurs de dix gélules sont déterminées au moyen d'une méthode analytique validée. Ces teneurs individuelles permettent de réaliser l'essai d'uniformité de teneur et de calculer :

Exactitude (E%)

La teneur moyenne (T_m) des dix gélules dosées permet de calculer l'exactitude (E%) de la teneur moyenne par rapport à la teneur théorique (T_0) :

$$E \% = ((T_m - T_0) \times 100) / T_0.$$

Le E% exprimée en valeur absolue doit être inférieure à 10 %.

Coefficient de variation des teneurs (CVt%)

Le coefficient de variation des teneurs est le reflet de la dispersion des teneurs en PA par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon. Le CVt% doit être inférieur à 10 %[95] .

$$[\text{CVt \%} = \text{écart-type des teneurs} \times 100 / \text{teneur moyenne}]$$

4.5. L'uniformité de dose des préparations unidoses

L'uniformité de dose est définie par le degré d'uniformité, sur l'ensemble des unités, de la quantité de substance active. L'uniformité des préparations unidoses peut être démontrée selon deux méthodes : la variation de masse ou l'uniformité de teneur. En effet, lorsque le teneur en substance active est supérieure à 25 mg ou 25%, il est préconisé de réaliser la variation de masse, lorsqu'elle est inférieure à ces valeurs, c'est l'uniformité de teneur qui sera réalisée. En revanche, l'uniformité de teneur permet de doser précisément la quantité de principe actif dans chaque capsule, elle peut donc être réalisée dans tous les cas.

La variation de masse des capsules à enveloppes dures consiste à peser individuellement dix capsules intactes en veillant à préserver l'identité de chacune d'entre elle. Ouvrir chaque capsule et les vider de leur contenu, peser individuellement les capsules vides, puis déterminer précisément la masse nette du contenu de chaque capsule. Calculer la teneur en substance active du contenu de chaque capsule à partir de la masse individuelle de chaque capsule et du résultat du dosage. Calculer la valeur d'acceptation [96].

Partie pratique



Chapitre 1

Matériels et méthodes

Cette partie a pour objectif de fournir un outil facilitant la mission de préparation des pharmaciens, il s'agit aussi de contribuer à sa réflexion et d'apporter éventuellement un éclairage scientifique aux méthodes de préparation et de contrôle de médicaments au niveau de laboratoire de pharmacie galénique (Faculté de Médecine Tizi-Ouzou).

Ce travail est organisé en 4 sections :

- ❖ Réaliser une enquête sur les préparations des doses adaptés au niveau de deux services : pédiatrie et cardiologie de **Centre Hospitalo Universitaire Tizi-Ouzou, Centre Cardiologie Draa Ben Khedda et secteur privé** après un contact direct avec le prescripteur.
- ❖ Détailler les méthodes de préparation à partir de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition puis préparation des doses à administrer au niveau de laboratoire de pharmacie galénique de Faculté de Médecine Tizi-Ouzou
- ❖ Contrôle microbiologique de surface (plan de travail) et d'air du locale.
- ❖ Mise en forme pharmaceutique de contrôle pharmacotechnique.
- ✓ **Cadre d'étude**

Notre étude s'est déroulée dans laboratoire galénique (faculté de Médecine Tizi-Ouzou), **Centre Hôpital-Universitaire Tizi-Ouzou** (service pédiatrie et cardiologie), **Centre Draa Ben Khedda, Secteur Privé** et laboratoire de microbiologie **Tizi-Ouzou**.

✓ **Période d'étude**

Elle s'est déroulée sur une période de 6mois allant de 1 décembre 2018 jusqu'à 30 mai 2019

1. Réalisation de l'enquête

Pour réaliser l'enquête nous avons établi une demande qui a été distribué au niveau :

- **Draa Ben Khedda** service cardiologie
- Service pédiatrie **CHU TIZIOUZOU**
- Service cardiologie **CHU TIZIOUZOU**

2. Préparations des doses adaptées au laboratoire de pharmacie galénique

2.1. Matériel utilisé

Contrairement au milieu industriel, la fabrication des gélules dans un laboratoire de pharmacie galénique (Tizi-Ouzou) est entièrement manuelle ou semi-automatique. La fabrication se fait en deux temps. Tout d'abord, il faut obtenir un mélange homogène grâce à :

- ❖ un ou plusieurs principe(s) actif(s)

- ❖ une balance de précision et de sensibilité adaptées aux quantités à peser (variable selon les préparations).
- ❖ un mortier et un pilon.
- ❖ une éprouvette graduée de taille adaptée à la quantité de poudre pesée.
- ❖ des cartes à jouer.

Une fois le mélange homogène obtenu, il faut remplir les gélules avec :

- ❖ des cartes à jouer.
- ❖ le mélange homogène de principe actif et d'excipient.
- ❖ un lot de gélules de taille adaptée à la préparation.
- ❖ un socle de conditionnement.
- ❖ des plaques de remplissage adaptées à la taille des gélules.
- ❖ un chargeur semi-automatique adapté au numéro des gélules.

2.2. Le mélange

La première étape dans la fabrication des gélules est d'obtenir un mélange homogène. Cette étape est primordiale, elle permet d'assurer une dose précise et constante de principe actif au sein de chaque gélule.

Tout d'abord, il faut peser le ou les principe(s) actif(s), prendre un mortier et un pilon adaptés à la quantité de poudre pesée et éventuellement à la quantité d'excipient à ajouter.

Dans le mortier, un ordre précis d'incorporation des constituants du mélange doit être respecté. En premier lieu, il est nécessaire d'introduire et de pulvériser au mortier les matières premières ayant une granulométrie importante. En effet, plus les granulométries des matières premières seront proches et plus le mélange sera homogène. Dans un deuxième temps, les poudres doivent être mélangées volume à volume, en les incorporant par ordre de quantité croissante. Dans le cas où la préparation comprend un mélange de poudres de quantités différentes, il sera nécessaire de procéder en plusieurs étapes. Tout d'abord, nous mettons dans le mortier la poudre de quantité la plus faible avec une quantité équivalente d'un des autres constituants du mélange. A ce mélange, nous ajoutons une quantité de poudre

équivalente et répétons l'opération jusqu'à épuisement des constituants du mélange. Nous obtenons alors le mélange primaire.

Dans la fabrication des gélules, il faut par la suite déterminer le volume d'excipient à ajouter au mélange primaire, afin que celles-ci soient remplies de la même manière. Nous utilisons une éprouvette graduée propre et parfaitement sèche. La poudre ne doit pas coller aux parois. Avant d'y introduire le mélange primaire, il faut recouvrir l'intérieur de l'éprouvette d'une fine couche d'excipient (cellulose ou lactose). Cette étape est importante car elle permet de perdre le moins possible de principe actif. Le mélange primaire est ensuite introduit dans l'éprouvette graduée, et tassé légèrement. Cette étape est délicate à réaliser car la difficulté réside dans le fait qu'il ne faut pas trop tasser, sinon le mélange ne rentrera pas dans les gélules. A l'inverse, un tassement insuffisant entraîne un remplissage irrégulier des gélules et il n'y aura pas la dose requise de principe actif au sein de ces dernières. Il existe deux façons de connaître le volume d'excipient à ajouter. La première consiste à utiliser les abaques (figure 10). Ce sont des graphiques qui permettent de déterminer le numéro des gélules à utiliser, en fonction du volume initial de mélange primaire et du nombre de gélules à préparer.

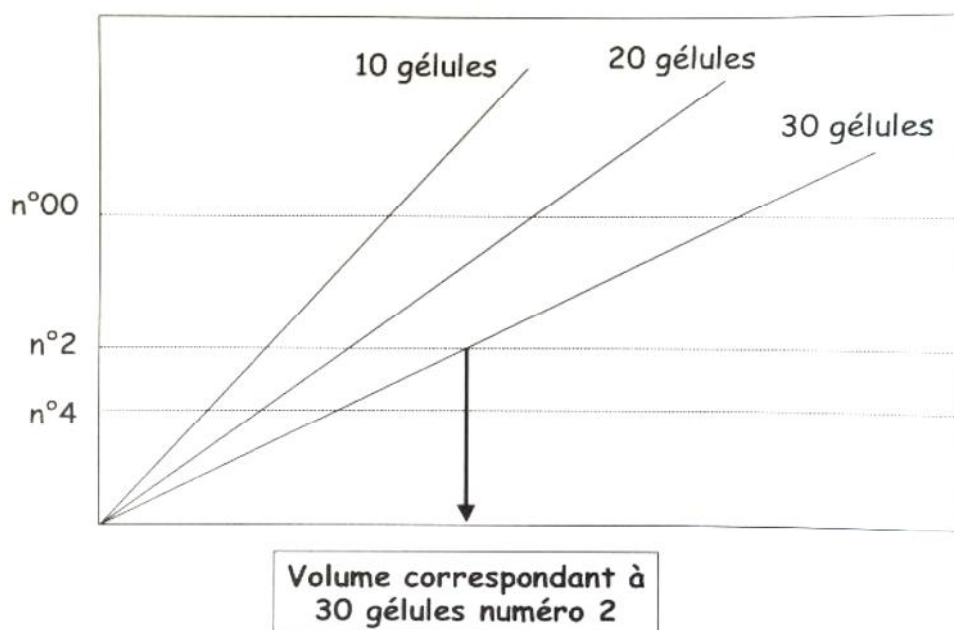


Figure 10 : Principe d'utilisation des abaques permettant de déterminer le volume de poudre nécessaire pour remplir les gélules à préparer, d'après l'ordre national des pharmaciens.

La deuxième consiste à choisir un numéro de gélule, puis à calculer le volume total de poudre requis grâce au volume nominal d'une gélule (ce volume étant fourni par le laboratoire) en fonction du nombre de gélules dans la préparation (tableau 1).

Tableau 6 : Capacité de remplissage des gélules d'après LGA, en volume (ml) (2).

Numéro de gélule	000	00	0	1	2	3	4	5
Volume (ml)	1,37	0,91	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	0,13

Lorsque le bon volume d'excipient a été ajouté au mélange primaire, le contenu de l'éprouvette est versé dans un mortier afin d'homogénéiser le mélange.

Dans le cas où toutes les poudres du mélange sont blanches, il est nécessaire d'ajouter un traceur colorimétrique dans le mortier. Il s'agit le plus souvent du Carmin ou Coccine qui donne une couleur rouge au mélange. Cette technique permet au préparateur de vérifier visuellement l'homogénéité de son mélange final.

2.3. Le remplissage des gélules

Le processus de remplissage des gélules n'est pas automatisé car les quantités produites sont bien plus faibles que dans le milieu industriel. Il existe deux types d'appareils permettant de remplir les gélules à l'officine, les géluliers semi-automatiques ou les géluliers manuels

Lorsque le préparateur choisit un appareil semi-automatique, il faut tout d'abord installer son gélulier sur une surface plane, prendre des plaques propres et sèches adaptées à la taille des gélules ainsi qu'un chargeur semi-automatique. Les gélules sont placées dans le chargeur semi-automatique. Celui-ci permet de mettre les gélules dans les trous de la plaque et dans le bon sens. C'est un gain de temps pour le préparateur qui n'est pas obligé de placer les gélules une par une sur la plaque. Les coiffes sont retirées et mises de côté en serrant les vis situées sur le socle du gélulier. Des molettes situées sous le socle de conditionnement permettront de positionner les gélules dans le même plan et de les faire affleurer la plaque. Cette étape est importante pour ne pas accrocher les gélules lors du remplissage

Le mélange de poudres est alors réparti à la surface de la plaque par arasement à l'aide d'une carte de jeu. Le mélange de poudres doit être réparti petit à petit, en aucun cas il ne doit être versé en totalité sur la plaque. Cela permet d'éviter un remplissage irrégulier des gélules. Il

peut être nécessaire de tasser la poudre dans les gélules, en tapant légèrement le gélulier sur la paillasse. Lorsque les gélules sont bien arasées et toutes remplies de la même manière, le préparateur remet les coiffes des gélules en les clipant. Les gélules sont conditionnées dans un flacon de taille adaptée, et étiqueté suivant les bonnes pratiques de préparation.

Dans le cas où le préparateur choisit un gélulier manuel, le conditionnement sera identique à celui d'un gélulier semi-automatique. Cependant, il n'existe pas de chargeur adaptable sur ce type de gélulier. Le préparateur doit donc mettre les gélules dans les trous et les ouvrir une par une. Après avoir rempli les gélules avec le mélange de poudres, il doit les refermer une par une.

Les appareils semi-automatiques permettent au préparateur de gagner du temps dans le remplissage des gélules, mais le principe de remplissage reste le même quel que soit l'appareil utilisé.

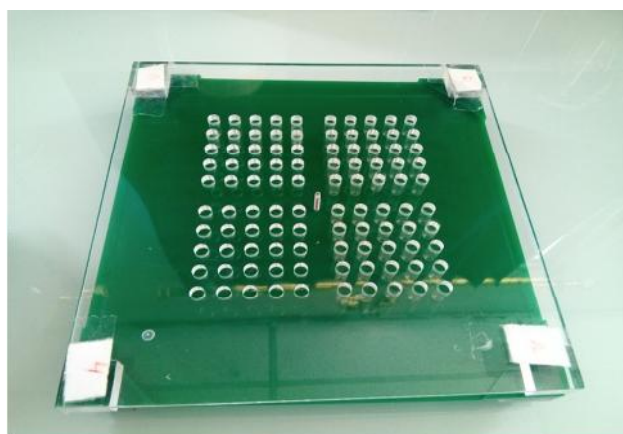


Figure 11 : Gélulier manuel

2.4. Médicaments candidats à l'étude

Tableau 7 : Les cas cliniques étudiés.

Médicaments	Posologie utilisée (mg)	Posologie adaptée (mg)
Captopril®	25	3, 32/2,5/2,375/2,375
Acénocoumarol®	4	0,25/0,5/0,5/0,25
Amiodarone®	200	21
Bisoprolol®	5	1,25
Isoniazide®	150	60

2.4.1. Exemple des cas clinique

2.4.1.1. CAPTOPRIL® 25mg

* Dci : captopril

* Formule : tensoprel.....25mg

Excipient.....QSP 1gélule

* Matières premières :

Tableau 8 : Produits commercialisés en ALGERIE selon la nomenclature algérienne mise à jour 2014 (Captopril®)

Nom commun	Forme galénique	Dosage	Conditionnement	Liste
Tensoprel®	Comprimés	25mg	B/60	1
Lopril®	Comprimés	25mg	B/30	1
Tensiopril®	Comprimés	25mg	B/20	1
Captopral®	Comprimés	25mg	B/30	1
Captopril®	Comprimés	25mg	B/30	1

* Excipient

Glucose monohydrate conservé en récipient étanche, à une température ambiante

2.4.1.2. Analyse d'ordonnance

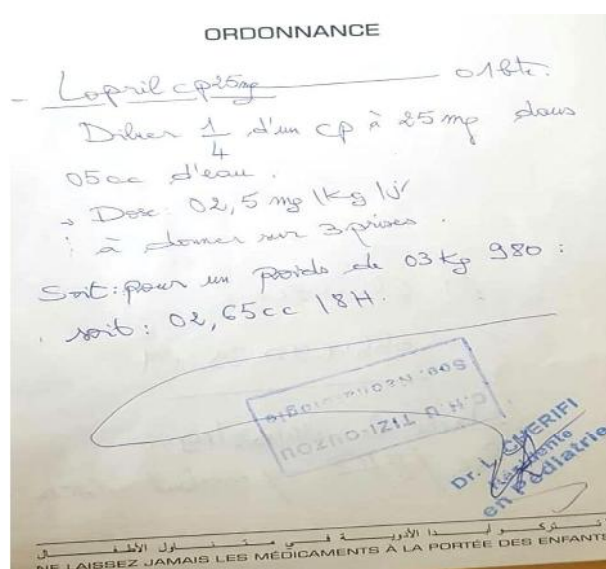


Figure 12 : Prescription pédiatrique de Captopril®

✓ **Diagnostic :**

Fièvre sur terrain de cardiopathie congénitale complexe

✓ **Interactions médicamenteuses**

- Diurétiques d'épargne potassique ou suppléments de potassium
- Diurétiques (diurétiques thiazidiques ou de l'anse)
- Autres antihypertenseurs : bêtabloquants, méthyldopa et antagonistes calciques à longue durée d'action.
- Alpha-bloquants
- Traitement de l'infarctus aigu du myocarde : acide acétylsalicylique, des thrombolytiques...

✓ **Exemple de calcul**

$$\begin{array}{l} 2,5\text{mg} \longrightarrow 1\text{kg} \\ X \longrightarrow 3,980\text{kg} \end{array}$$

$X=9,95\text{mg}$ par jour ce qui équivalant à 3,32 3prise/jr

La quantité de comprimés à conditionner est (quantité suffisante pour 3 mois) :

$$3,32 \times 3 \times 30 / 25 = 12 \text{ cp}$$

- Le volume d'une gélule est 0,57ml donc le volume de calibration pour 90 gélules est :

$$0,5 \times 90 = 45\text{ml}$$

✓ **Classe thérapeutique et mode d'action**

Le captopril® est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. Il en résulte :

- Une diminution de la sécrétion d'aldostérone.
- Une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif.
- Une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse s'accompagne de rétention hydrosodé ou de tachycardie réflexe.

L'action antihypertensive du captopril® se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.

L'association du captopril® à un diurétique antihypertenseur additif, qui entraîne une baisse de la pression artérielle plus importante que chacun des composants utilisés seuls.

L'administration concomitante de captopril® et d'hydrochlorothiazide a entraîné, au cours d'études cliniques, une réduction plus importante de la pression artérielle qu'avec chacun des produits administrés seuls.

L'administration de captopril® inhibe le système rénine-angiotensine-aldostérone et tend à réduire la perte potassique induite par l'hydrochlorothiazide.

L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un diurétique thiazidique entraîne un effet synergique et diminue en outre le risque d'hypokaliémie induite par le diurétique seul.

2.4.1.3. Posologie et mode d'administration

Le Captopril®, sous forme de comprimés, est administré par voie orale avant, pendant ou après les repas, d'éventuelles modifications de l'absorption par les aliments ne modifiant pas l'effet thérapeutique.

2.4.1.4. Posologie pour la population pédiatrique

❖ Nourrissons et enfants:

Le traitement par le captopril® doit être insaturé sous étroite surveillance médicale. La dose initiale de captopril® est d'environ 0,3mg/kg de poids corporel. Chez les patients nécessitant des mesures de précaution particulières (enfants avec fonction rénale diminuée, prématurés, bébés et nourrissons, vu que leur fonction rénale est différente de celle des enfants plus âgés et des adultes) la dose initiale ne peut pas dépasser 0,15mg captopril®/kg de poids corporel.

En général le captopril® est administré à raison de 3 fois par jour chez l'enfant, mais la dose et l'intervalle entre les prises doivent être adaptés individuellement en fonction de la réponse de patient

2.4.1.5. Conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25c pendant 3 ans

2.4.1.6. Durée de validité

1mois

2.4.2. Bisoprolol® 5mg

* **DCI:** bisoprolol Hemifumarate 5mg

* **Formule :** Prodol®.....5mg

Excipient...QSP 1gélule

* **Matières premières :**

**Tableau 9:Produits commercialisées en ALGERIE selon la nomenclature algérienne
mise à jour 2014 (Bisoprolol®)**

Nom commun	Forme galénique	Dosage	Conditionnement	Liste
Prodol®	Cp .Pell .Sec	5 mg	B/ 30	1
Bisoprolol Beker®	Cp .Pell	5mg	B/90	1
Bisoprolol® MM	Cp. Pell	5mg	B/30	1
Bonacor®	Cp .Pell. Sec	5mg	B/30	1
BisoprololBeker®	Cp .Pell	5mg	B/30	1
Biprotens®	Cp .Enro	5mg	B/30	1
Diprolol®	Cp. Pell .Sec	5mg	B/30	1

* **Excipient**

Glucose monohydrate conservé en récipient étanche, à une température ambiante

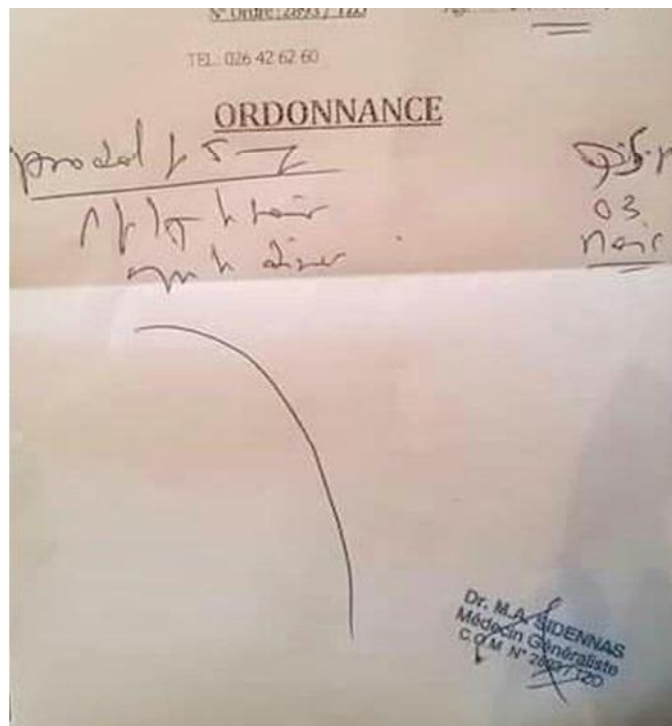
2.4.2.1. Analyse d'ordonnance

Figure 13 : Prescription cardiologique de Bisoprolol® 1,25mg

✓ Diagnostic

Patient âgé de 50 ans hypertendu diabétique type 2 qui présente une insuffisance cardiaque à FE basse 15-20 d'origine ischémique, à l'instauration de traitement de l'insuffisance cardiaque le patient fait des hypotensions symptomatiques sous prodol® comprimé 5mg 1/2cp par jour (2,5mg j), d'où la nécessité de diminuer la dose de bêtabloquant bisoprolol® 1 ;25mgj donc une préparation de prodol® cp 5mg (1/4cp/j) est nécessaire.

✓ Interaction médicamenteuse

Antagoniste du calcium de type vérapamil® et diltiazem®: effet négatifs sur la contractilité du cœur et la conduction auriculo-ventriculaire, l'administration intraveineuse de vérapamil® chez les patients sous bêtabloquants peut entraîner une hypotension profonde et un bloc auriculo-ventriculaire.

Bépridil®: risque de bradycardie, ainsi que d'effets négatifs sur la contractilité du cœur et la conduction auriculo-ventriculaire.

Antihypertenseurs à action centrale : leur utilisation concomitante avec le bisoprolol peut diminuer le tonus sympathique central ainsi induire une réduction additive de la fréquence et de débit cardiaque ainsi une vasodilatation /hypotension.

✓ **Exemple de calcul**

La quantité de comprimé à conditionner (prodol®) (quantité suffisante pour 3 mois) est :

$$1,25\text{mg} \times 90 / 5 = 22,5 \text{ cp}$$

✓ **Classe thérapeutique et mode d'action**

Le bisoprolol® est un bêtabloquant ayant une forte affinité pour les récepteurs bêta-1, sans activité sympathomimétique intrinsèque, ni effet stabilisant de membrane. Il ne présente qu'une faible affinité pour les récepteurs bêta-2 des muscles lisses des bronches et des vaisseaux et pour les récepteurs bêta-2 intervenant dans la régulation métabolique.

En conséquence, le bisoprolol® ne modifie généralement pas la résistance des voies aériennes et n'a pas d'effets métaboliques liés à l'action sur les récepteurs bêta2.

La sélectivité beta1 du bisoprolol® s'étend au-delà des doses thérapeutiques.

2.4.2.2. Posologie et mode d'administration

Les comprimés de bisoprolol® doivent être pris le matin, avant, pendant ou après le petit déjeuner par voie oral.

2.4.2.3. Conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30C pendant 3 ans

2.4.2.4. Durée de validité

1 mois

2.4.3. Acénocoumarol 4mg

* **DCI** : Acénocoumarol

* **Formule** : Sintrom®.....4mg

Excipient.....QSP 1gélule

✓ **Matières premières** :

**Tableau 10 : produits commercialisés en ALGERIE selon la nomenclature algérienne
mise à jour 2014 (Sintrom®)**

Nom commun	Forme galénique	Dosage	Conditionnement	Liste
Sintrom®	Comprimé	4mg	B/30 N	1

✓ **Excipient**

Glucose monohydrate conservé en récipient étanche, à une température ambiante.

2.4.3.1. Analyse d'ordonnance

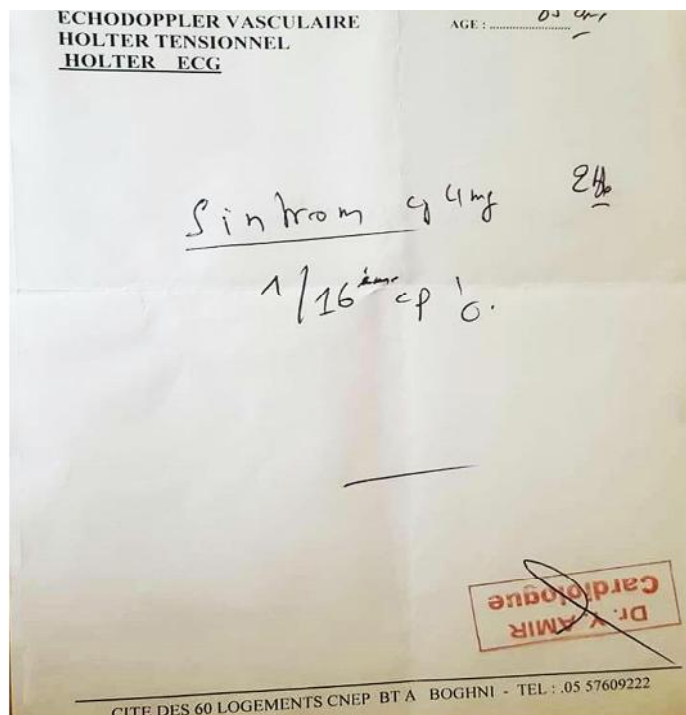


Figure 14 : Prescription cardiologique de L'Acénocoumarol® 0,25mg

✓ **Diagnostic**

Patient âgé de 45 ans aux antécédents de double remplacement mitroaortique par valve mécanique avec une plastie triscupidienne très fuyante et des signes d'insuffisance cardiaque droite.

Le bilan biologique est en faveur d'un foie cardiaque avec TP spontanément bas.

Le patient présente un INR très élevé sous Sintrom® cp 4 mg 1/4 cp par jour d'où la nécessité de le mettre sous Mini Sintrom® cp 1mg 1/4 cp par jour.

Devant son indisponibilité sur le marché algérien.

Des préparations de Sintrom® cp 4 mg 1/8^{ème} et 1/16^{ème} sont nécessaires.

✓ Interactions médicamenteuses

Ce médicament ne doit pas être associé :

- Aux médicaments contenant de l'aspirine à forte dose, de la phénylbutazone ou du miconazole par voie buccale (DAKTARIN gel buccal, LORAMYK) : risque d'hémorragie.
- Aux produits de phytothérapie contenant du millepertuis : diminution de l'effet anticoagulant (risque de thrombose).

Les anticoagulants oraux peuvent interagir avec de très nombreux autres médicaments qu'il n'est pas possible de citer ces interactions sont d'une intensité très variable. En dehors du paracétamol pour traiter ponctuellement la fièvre et la douleur, ne prenez aucun autre médicament sans prendre l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien. Vous pouvez également consulter la fiche du médicament que vous souhaitez prendre pour vérifier qu'il n'interagit pas avec les anticoagulants

Par ailleurs il existe aussi des interactions alimentaires : éviter des apports importants d'aliments réputés riches en vitamine K comme les abats, brocolis, carotte, choucroute, choux, chou-fleur, choux de Bruxelles, épinards, fenouil, foie, laitue ... Ou au contraire un jeûne prolongé qui diminuerait vos apports. Une prise excessive de boissons alcoolisées peut modifier l'effet du traitement, mais une consommation raisonnable est possible.

✓ Exemple de calcul

Alors 1/8 du comprimé de 4 mg est donc

$$\begin{array}{l} 1 \text{ comprimé} \longrightarrow 4\text{mg} \\ \frac{1}{8} \longrightarrow X \end{array}$$

$X=0,5$ mg par jour

La quantité de Sintrom® pendant un mois est $0,5 \times 30/4=3,75$ cp

PS : le volume d'une gélule est 0,5 donc le volume de calibration pour 30 gélules est :

$$0,5 \times 30=15$$

✓ Classe thérapeutique et mode d'action

C'est un anticoagulant oral de la famille des antivitamines k.

L'acénocoumarol est un dérivé coumarinique et agit comme un antagoniste de la vitamine K.

Les AVK interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K. Les antagonistes de la vitamine K produisent leur effet anticoagulant par inhibition de la vitamine-K-epoxide réductase.

La vitamine K réduite est le cofacteur d'une carboxylase qui convertit l'acide glutamique en acide gamma-carboxyglutamique. Quatre facteurs de la coagulation (facteur II, VII, IX, X) et deux inhibiteurs (protéines C et S) possèdent des résidus gamma-carboxyglutamiques nécessaires à leur fixation sur des surfaces phospholipidiques qui catalysent leurs interactions. Cette gamma-carboxylation a un effet significatif sur l'interaction entre les facteurs de coagulation mentionnés précédemment et les ions calcium. Ainsi, les AVK ont un effet anticoagulant indirect en empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation.

2.4.3.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Avaler le comprimé avec un verre d'eau.

2.4.3.3. Conservation

Sintrom ne doit pas être conservé au-dessus de 25°C pendant 5 ans

2.4.3.4. Durée de validité

1 mois

2.4.4. Amiodarone® 200 mg

- * **Dci** : amiodarone chlorydrate
- * **Formule** : Amiodarone®200mg
ExcipientQSP 1 gélule
- * **Matières premières** :

Tableau 11 : produits commercialisés en Algérie selon la nomenclature algérienne mise à jour 2014 (Cordarone®)

Nom commun	Forme galénique	Dosage	Conditionnement	Liste
Cordarone®	Cp	200mg	B30	2
Amiocardone®	Cp. sécable	200mg	B30	2

Amiodarone HUP®	Cp. sécable	200mg	B30	2
Sedacoron®	Cp. sécable	200mg	B50	2
Triaxone®	Cp. sécable	200mg	B30	2

* **Excipients:**

Glucose monohydrate.

2.4.4.1. Analyse d'ordonnance

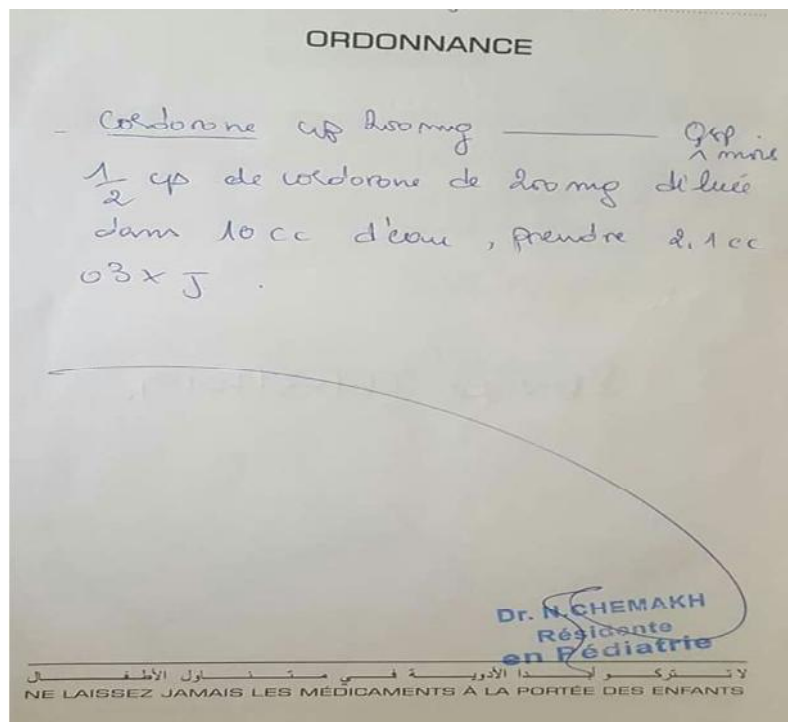


Figure 15 : Prescription pédiatrique de l'Amiodarone® 21mg

✓ **Diagnostic :**

Malade sur terrain de cardiopathie.

✓ **Interactions médicamenteuse**

Il est déconseiller d'associer Cordarone® avec les médicaments pouvant induire des torsades de pointes (les laxatifs stimulants qui induisent une hypokaliémie) et éventuellement les antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide).

Lesantiarythmiques de classe III (Sotalol®, Dofétilide®, Ibutilide®).

- * autres médicaments tels que : arsénieux, bépridil, cisapride, diphémanil, dolasétron IV érythromycine IV, mizolastine, vincamine IV, moxifloxacine, spiramycine IV torémifène.

- * Les anesthésiques par inhalation
- * Les bêta-bloquants (risque de bradycardie sévère)
- * Les inhibiteurs calciques (risque de bradycardie)
- * Les anticoagulants (Risque d'hémorragie grave et mortelle)
- * Le clopidogrel (Risque des troubles d'inhibition plaquettaire)
- * Les antidépresseurs (Risque d'allongement de (TQ) et des torsades de pointe)
- * Les médicaments influençant sur la conduction cardiaque
- * Les antiarythmiques, les immunosuppresseurs, les antihypertenseurs, les antiviraux, les inhibiteurs de la protéase

✓ **Calcul**

Le malade : nouveau-né

La posologie sur l'ordonnance : 21mg/kg/jour

Donc :

La quantité de cordarone® pendant un 3 mois est :

$$21 \times 90 / 200 = 9,45 \text{cp}$$

✓ **Classification thérapeutique et mode d'action**

L'amiodarone possède les propriétés antiarythmiques suivantes :

- * Allongement de la phase 3 du potentiel d'action des cellules cardiaques sans modification de sa hauteur ni de sa vitesse d'ascension (classe 3 de vaughan-williams). L'allongement isolé de la phase 3 du potentiel d'action résulte d'un ralentissement du courant potassique sans modification des courants sodique et calcique.
- * Effet bradycardisant par diminution de l'automatisme sinusal : cet effet n'est pas antagonisé par l'atropine.
- * Effet antiadrénergique non compétitif alpha et bêta.
- * Ralentissement de la conduction sinoauriculaire, auriculaire et nodale d'autant plus marqué que le rythme est plus rapide.
- * Pas de modification de la conduction au niveau ventriculaire.
- * Augmentation des périodes réfractaires et diminution de l'excitabilité myocardique à l'étage auriculaire, nodal et ventriculaire.
- * Ralentissement de la conduction et allongement des périodes réfractaires dans les voies accessoires auriculo-ventriculaires.
- * Absence d'effet inotrope négatif.

Elle diminue également la consommation d'oxygène par chute modérée des résistances périphériques et réduction de la fréquence cardiaque.

Elle augmente le débit coronaire par effet direct sur la musculature lisse des artères myocardiques et maintien du débit cardiaque par diminution de la pression et des résistances périphériques et absence d'effet inotrope négatif.

2.4.4.2. Posologie et mode d'administration pour toutes les populations

Voie orale avant, pendant ou en dehors des repas.

✓ Conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30C.

✓ Durée de validité

1 mois

2.4.5. Isoniazide® 60mg

* **DCI** : Isoniazide

* **Formule** : Isoniazide.....60mg

Excipient.....qsp1 gélule

* **Matières premières** :

Tableau 12 : produits commercialisés en ALGERIE selon la nomenclature algérienne mise à jour 2014 (Isoniazide®)

Nom commun	Forme galénique	Dosage	Conditionnement	Liste
Rimifon®	Cp	150mg	Boîte de 1 Tube de 100	1
Rimifon®	Solution injectable	500 mg/5 mL	Boîte de 6 Ampoules de 5 ml	1

* **Excipient**

Glucose monohydrate conservé en récipient étanche, à une température ambiante.

2.4.5.1. Analyse d'ordonnance

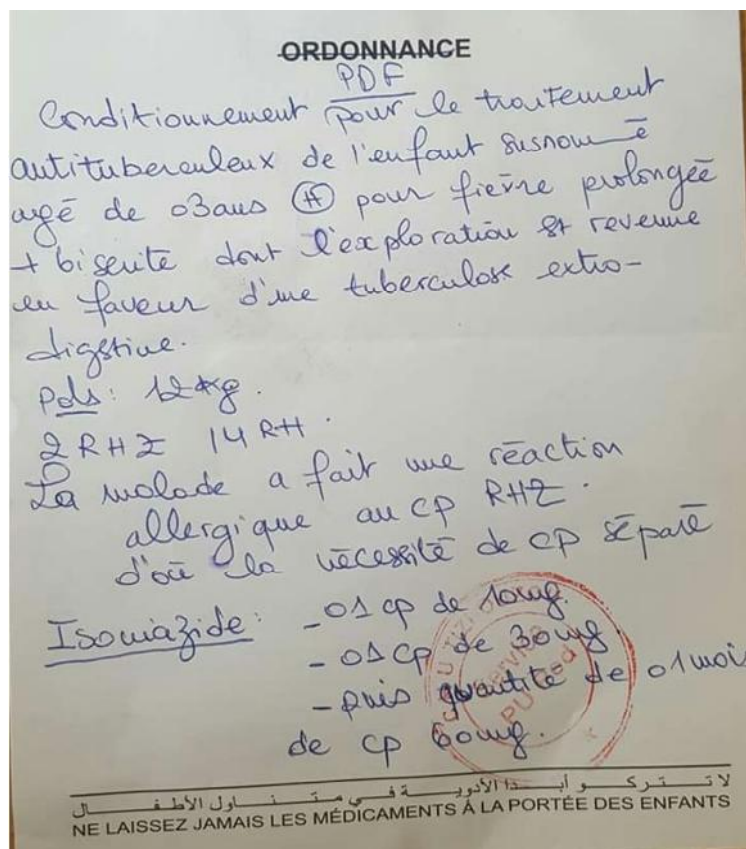


Figure 16 : Prescription pédiatrique de L'Isoniazide® 60 mg

✓ **Diagnostic**

Enfant de 3ans qui présente une tuberculose

- ✓ **Interactions médicamenteuses :** il est déconseillé d'associer l'isoniazide avec la carbamazépine (car il inhibe son métabolisme hépatique d'où un surdosage en carbamazépine), le disulfirme (ça donne des troubles de comportement et de la coordination) ainsi que avec l'alcool.

Pour les topiques gastro-intestinaux et les antiacides et les adsorbants ils induisent une diminution de l'absorption digestive de l'isoniazide (il faut les prendre à distance des repas).

Les anesthésiques volatils halogénés (potentialisent l'effet hépatotoxique de l'isoniazide).

Les glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone) ils induisent la diminution plasmatique de l'isoniazide.

Rifampicine (augmentation de l'hépatotoxicité de l'isoniazide).

✓ Exemple de calcul

Quantité des comprimés d'isoniazide est :

$$60 \times 30 / 150 = 12 \text{cp}$$

✓ Classe thérapeutique et mode d'action

L'isoniazide est un antibiotique bactéricide, agissant électivement sur les bacilles de Koch.

Espèces sensibles: *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis* BCG, *Mycobacterium tuberculosis*.

Espèce modérément sensible: *Mycobacterium kansasii*.

Espèces résistantes : mycobactéries atypiques, sauf *Mycobacterium kansasii*.

2.4.5.2. Mode d'administration

Voie orale.

- En une seule prise, le matin à jeun (respecter 30 minutes avant la prise d'aliments).

2.4.5.3. Conservation

Stocker les médicaments à la température ambiante, à l'abri de la chaleur et la lumière directe. Ne pas congeler les médicaments sauf si requis par la notice Gardez les médicaments hors de portée des enfants et des animaux.

Ne pas jeter les médicaments dans les toilettes ou les verser dans le drainage, sauf indication contraire de le faire. Les médicaments mis au rebut de cette manière peut contaminer l'environnement. S'il vous plaît consulter votre médecin ou pharmacien pour plus de détails sur la façon de se défaire en toute sécurité

2.4.5.4. Durée de validité

1 mois

3. Contrôle microbiologique de surface et d'air

3.1. Réalisation des prélèvements de surface

Trois prélèvements de surfaces ont été effectués hebdomadairement en trois sites différents de laboratoire galénique (les prélèvements ont été effectués sur le plan de travail) après la procédure de bionettoyage.

Les analyses microbiologiques ont été effectuées au Laboratoire de microbiologie du CHU Tizi-Ouzou.

❖ **Technique de Prélèvement des surfaces**

Les prélèvements de surface ont été faits par la technique d'écouvillonnage qui consiste à frotter chaque point de prélèvement avec un écouvillon stérile préalablement humidifié dans (bouillon glucosé tamponné (BGT)).

❖ **Culture des prélèvements**

Chaque écouvillon a été immergé dans un Bouillon BGT, incubé à $37\pm 1^\circ\text{C}$ pendant 18 h, les germes retrouvés sont isolés dans les 3 milieux (Hektoen-Chapman - Gélose au sang (GS) à 37°C) (Annexe XIII), la lecture des résultats est effectuée après 24h.

❖ **Identification des cultures obtenues**

Un examen macroscopique est appliqué principalement sur la gélose Hektoen, basé sur la recherche de caractéristiques suivantes : la pigmentation, l'aspect de surface, l'aspect des bords de colonies, la consistance, l'opacité et la fermentation du lactose.

▪ **Etat frais**

Ce test permet une identification des bactéries par La morphologie particulière de certaines espèces aussi que la mobilité.

▪ **Coloration de GRAM**

C'est la coloration de base en bactériologie, elle permet une classification des bactéries selon leur affinité tinctoriales : Gram.

- **Identification biochimique**
 - * **Identification biochimique des Bacilles Gram Négatif (BGN)**
 - Recherche de l'oxydase
 - API 20e
 - * **Identification des Staphylocoques**
 - Test catalase
 - Test coagulase
 - API STAPH

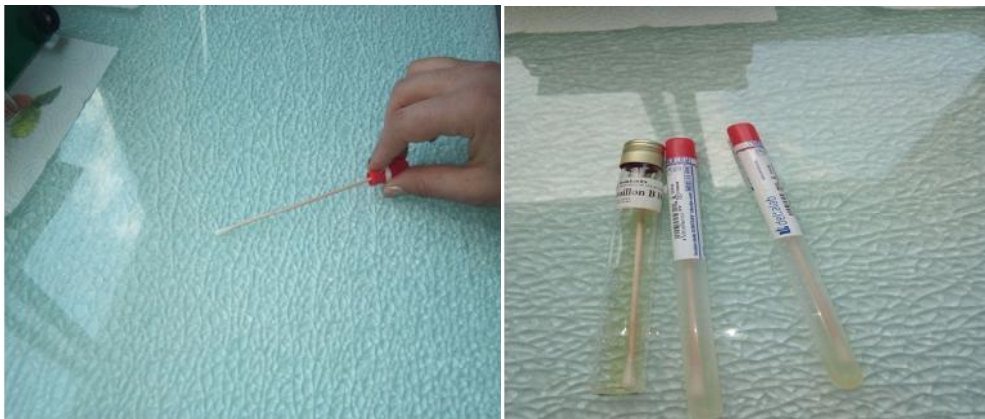


Figure 17: Technique d'écouvillonnage

3.2. Réalisation des prélèvements d'air

Les prélèvements ont été fait par la méthode de sédimentation prélèvement passif d'air qui consiste à déposer des milieux de culture gélosés au sol ou sur une autre surface plane pendant un temps donné et de dénombrer les microorganismes récoltée par sédimentation, cette méthode permet de mesurer la contamination des surfaces par les microorganisme présents dans l'air, le résultat n'est pas quantitatif, les flux d'air pouvant le faire varier .

4. Contrôle pharmaco-technique de gélules préparées

On a réalisé une préparation Placebo (témoin) de furosémide 4mg à partir de furosémide commercialisé 10 mg en utilisant glucose monohydrate comme excipient, sur cette préparation seuls : le test d'uniformité de masse et le test dissolution selon les méthodes citées dans la pharmacopée américaine ont été effectués [96].

4.1. Etude de l'uniformité de masse

- Prise de 20 unités d'un même lot de gélule
- Pesage de la masse de chaque unité pleine et vide
- Calcul de :

✓ Coefficient de variation des masses

$$[CVm \% = (\text{écart type des masses} \times 100) / \text{masse moyenne}]$$

- comparaison aux limites imposées par la pharmacopée

4.2. Essai de dissolution des formes solides [96]

On a utilisé la méthode monographie de la pharmacopée Américaine qui cite les conditions suivantes :

Le type : test dissolution à palette tournante (type 1).

Vitesse : 50 tours par minute

Temps : 60 minutes

Longueur d'onde : 274 nm

Milieu de dissolution : pH 5,8

✓ **Méthode :**

- Préparer le tampon phosphaté en contrôlant son pH qui est de 5,8
 - 0,2M de NaOH (3,5ml).
 - 0,2M phosphate monobasique en solution : peser 27,22g pour préparer 1000ml de tampon phosphaté.
 - Mettre 50ml de solution phosphate monobasique dans une fiole de 200ml puis on va rajouter 3,5 ml de NaOH et ensuite on va compléter avec de l'eau jusqu'au traits de jauge.
 - Contrôler le pH.
- Calcul du volume de tampon phosphaté (6L) :

$$900\text{ml} \times 6 = 5400 \text{ ml.}$$

Sachant que pour 200ml de tampon, il nous faudra :

- 50ml de solution phosphate monopotassique.
- 3,6ml de NaOH.

Donc pour préparer 6 litres de tampon phosphaté il nous faut :

$50 \times 30 = 1500\text{ml}$ de solution phosphate mono potassique.

$3,6 \times 30 = 108 \text{ ml}$ de NaOH à 0,2 M.

$200 \times 30 = 6000 \text{ ml}$.

Chapitre 2

Résultats et Discussion

1. Application pratique

✓ Exemple de préparation des gélules de furosémide 4mg

- Préparation du mélange médicamenteux :

Les étapes sont les suivantes (Figure 19) :

- 1- Broyage : écrasement des comprimés jusqu'à l'obtention d'une poudre homogène.
- 2- Trituration d'une quantité d'excipient (glucose monohydrate).
- 3- Mélange jusqu'à obtention d'un mélange homogène.
- 4- Introduction de mélange dans une éprouvette en veillant à ne pas tasser la poudre puis lecture de volume apparent.
- 5- Ajout de l'excipient jusqu'au volume de calibration des gélules.
- 6- Videz le contenu de l'éprouvette dans le mortier et mélangez soigneusement pour homogénéiser.

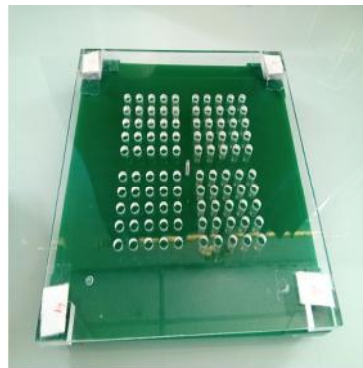


Figure 18: Gélulier vide.

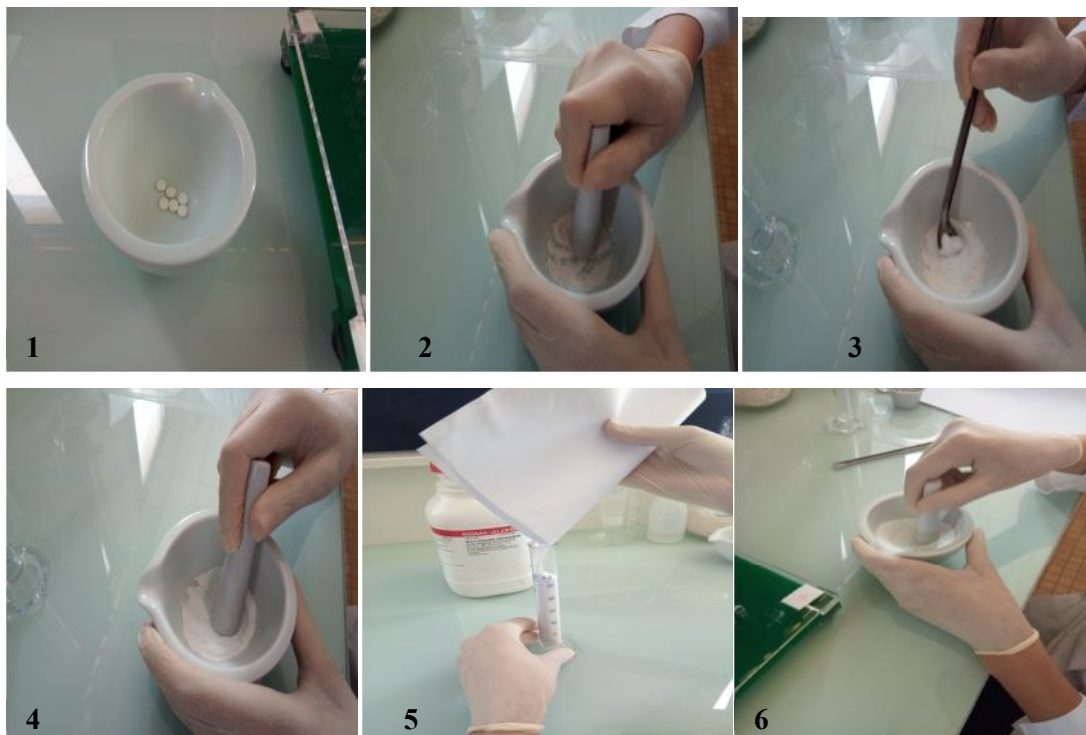


Figure 19 : Les différentes étapes de préparation en adaptation posologique.

- **Répartition et remplissage du mélange dans les gélules (voir figure 20) :**

- 1- Mélange homogène.
- 2-3-4- Répartition de mélange d'une manière uniforme par arasement jusqu'à remplissage de toutes les gélules.
- 5- Tassez doucement puis continuez à remplir les gélules uniformément.
- 6- Rotation du gélulier et fermeture des gélules.
- 7- Fermeture de toutes les gélules.
- 8- Dépoussiérage de toutes les gélules.
- 9- Gélules remplies.
- 10- Conditionnement dans des piluliers stériles et étiquetage.



Figure 20: Les étapes de remplissage des gélules de furosémide 4 mg.

2. Résultat des prélèvements des surfaces

Au totale trois prélèvements ont été effectués au niveau de la surface de travail de labo galénique, après leur incubation dans des bouillon glucosé tamponné pendant 12h, puis ensemencement d'une quantité de ces liquides dans trois milieux (Hektoen, Chapman, gélose au sang cuit) et leurs incubation pendant 24H à 37°C et ré incubation pendant 48h on a obtenu les résultats suivant :

Tableau 13 : Résultats des prélèvements des surfaces.

	Ecouvillon 1	Ecouvillon 2	Ecouvillon 3
Milieu de culture	Hektoen	Chapman	Gélose au sang cuit
Résultat	Absence de germes	Absence des germes	Absence des germes
Résultat après Réincubation	Absence des germes	Absence des germes	Absence des germes





Figure 21: Les résultats après la culture sur les trois milieux (Hektoen-GSC-Chapman).

3. Résultat des prélèvements d'air

Pour les prélèvements de l'air (la quantité d'air ne dépasse pas 1m^3 , pour éviter le dessèchement de la gélose de milieu de culture) une fois les prélèvements effectués, les milieux de cultures peuvent être maintenus à température ambiante et doivent être acheminés au laboratoire dans les 12h.

Après 72 heures d'incubation aucun germe trouvé donc aucune contamination de l'air n'a été détectée.

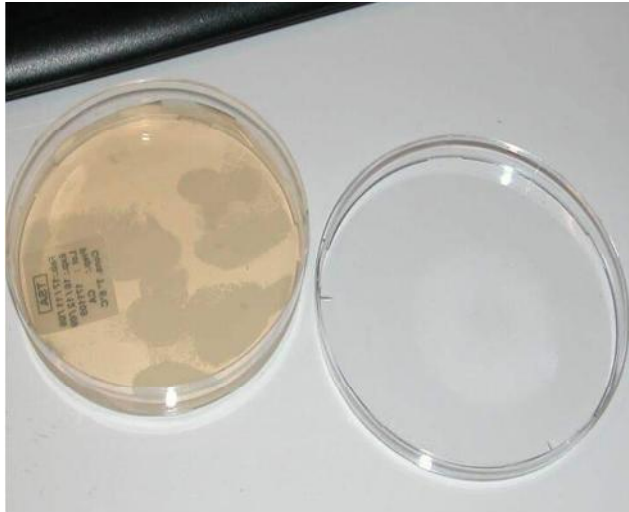


Figure 22: Résultats de prélèvement de l'air.

4. Résultats des contrôles pharmacotechniques

1. Uniformité de masse



Figure 23 : La pesée

2. Résultats des tests pharmacotechniques

Tableau 14 : Calcul des masses du test pharmacotechnique

Masse de l'unité vide(g)	Masse de l'unité pleine(g)	Masse de contenu de chaque unité (g)	Massa moyenne(g)
0,080	0,403	0,323	0,3159
0,078	0,390	0,312	
0,075	0,387	0,312	
0,075	0,361	0,286	
0,076	0,401	0,325	
0,076	0,397	0,321	
0,074	0,393	0,319	
0,078	0,383	0,305	
0,076	0,369	0,294	
0,076	0,408	0,332	
0,073	0,391	0,318	
0,077	0,409	0,332	
0,075	0,392	0,317	
0,078	0,394	0,316	
0,077	0,395	0,318	
0,078	0,387	0,309	
0,077	0,401	0,324	
0,075	0,396	0,321	
0,083	0,408	0,325	
0,081	0,390	0,309	
Masse nominale(g)		0,57	
Index d'Ecart Moyen (IEM%)		-44,578%	
Coefficient de variation des masses (CVm%)			

Interprétation des résultats :

Etant donné que la masse moyenne est ≥ 250 mg, on pourra conclure en se référant aux normes de la pharmacopée européenne que les gélules de furosémide dosées chacune à 4mg satisfont à l'essai si aucune unité ne s'écarte de $\pm 5\%$ de la masse moyenne ou si deux ou plus unités des 20 gélules ne s'écartent de $\pm 5\%$ de la masse moyenne mais aucune gélule ne s'écarte de $\pm 10\%$ de la masse moyenne.

Pour le savoir, nous comparons chaque masse retenue aux normes indiqués dans le tableau suivant :

Tableau 15 : Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse pour les gélules de furosémide préparées

Furosémide	Masse moyenne (mg)	Ecart limité calculé par rapport à 5% de la masse moyenne	Ecart limité calculé par rapport à 10% de la masse moyenne
	315,9	339,59 mg – 292,21 mg	347,49 mg -284,31 mg

En comparant les valeurs individuelles au tableau 14, nous constatons que :

- La gélule N°4 s'écarte de $\pm 7,5\%$ par rapport à la masse moyenne (voir tableau n° 14), on conclut alors qu'une unité varie entre 347,49 mg et 284,31 mg et ne s'écarte pas de $\pm 10\%$ de la masse moyenne en se référant aux normes indiquées.

Les gélules contrôlées satisfont à l'essai d'uniformité de masse.

2. Test de dissolution

Le test a été lancé sur 6 gélules de furosémide 4 mg selon la méthode monographiée de la pharmacopée américaine (la lecture des absorbances a été faite mais en absence de l'étalon nous n'avons donc pas pu faire les calculs).



Figure 24 : Dissolutest à palette tournante type 1.

Après lecture des absorbances et en absence d'une substance étalon, nous n'avons malheureusement pas pu poursuivre les calculs du taux de dissolution.

5. Discussion des résultats

Suite aux objectifs fixés, nous avons pu réaliser un certain nombre de préparations à la demande des prescriptions en pédiatrie et en cardiologie. Ces malades ont été suivis périodiquement dans le but d'ajuster à chaque fois leur posologie :

- Concernant le Sintrome®, le dosage du TP et de l'INR constitue un très bon indicateur biologique et outil de décision par rapport à l'adaptation de posologie.
- Pour le Captopril®, toute adaptation posologique s'effectue en fonction de l'âge et du poids.

Par ailleurs les contrôles microbiologiques des surfaces ont donné des résultats satisfaisants quant aux conditions de préparation ceci et le reflet du respect de bonnes pratiques de préparation et les précautions prises par le praticien.

Cependant durant cette étude, des contraintes et le biais ont été rencontrés à savoir :

- Manque de collaboration entre médecin et pharmacien et manque de service de pharmacie clinique dans les hôpitaux.
- Non-respect des rendez-vous par les patients.
- Nous n'avons pas pu réaliser les contrôles dans les délais en l'occurrence le test de dissolution et manque de substance étalon qui nous permet de poursuivre les calculs.

Conclusion

Conclusion générale

Notre étude avait pour objectif global de contribuer à l'évaluation et le suivi des règles de bonnes pratiques de préparation des médicaments particulièrement l'adaptation des posologies médicamenteuses dans le cas d'insuffisance cardiaque et en pédiatrie. Elle s'étalait du 01/12/2018 au 30/06/2019.

Suite à cela, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

- 1- Un grand nombre de médicaments utilisés en pédiatrie et en cardiologie impose une adaptation posologique.
- 2- On a pu aborder des préparations de doses qui ne sont pas disponibles sur le marché.
- 3- Un grand nombre de patients sous adaptation posologique qui ont été suivi dans notre étude ont montré une amélioration car les doses ont été ajustées à des posologies qui leur ont été prescrites périodiquement ce qui a contribué à la réduction de nombre de cas exposés à des concentrations toxiques.
- 4- On a pu sensibiliser les médecins des différents hôpitaux et notamment du secteur privé (cabinet de cardiologie de la région de Boghni) de l'importance de l'adaptation posologique.
- 5- Les patients insuffisants cardiaques et surtout les sujets âgés sont habituellement accompagnés le plus souvent d'insuffisance rénale ou du diabète ce qui rend inévitable la polymédication et donc la nécessité d'ajustement des doses d'une valeur exacte pour éviter des concentrations toxiques.

Recommandations

Dans le cadre d'améliorer la prise en charge des malades atteints d'insuffisance cardiaque et notamment les enfants, nous formulons les recommandations suivantes :

1) Aux médecins prescripteurs ayant déjà une AMM ou une décision d'enregistrement

De prescrire des médicaments communs pour ne pas être toxique en cas d'insuffisance cardiaque chez l'enfant et de demander au pharmacien d'adapter les posologies selon le degré d'insuffisance cardiaque et selon l'état de l'enfant.

2) Au pharmacien clinicien des hôpitaux et pharmaciens galénistes

Collaborer étroitement avec les prescripteurs dans la fixation et l'exécution des doses en particulier chez l'insuffisant cardiaque et l'enfant.

3) Au ministère de la santé

- Renforcer les services pharmacie clinique dans les hôpitaux.
- Etablir les schémas posologiques de quelques médicaments pour les différents degrés d'insuffisance cardiaque guidant les prescripteurs.
- Mise en place de l'activité et mobiliser les conditions nécessaires à la réalisation de cette activité

4) Aux chercheurs

Mener des études permettant d'améliorer la prise en charge de l'insuffisance cardiaque et les enfants, particulièrement en ce qui concerne l'adaptation posologique des médicaments.

Bibliographie

Bibliographie

1. Fourcade, Pierre Delomonie et Maryse. Rapport sur les préparations pharmaceutique à l'hospital et à l'officine. s.l. : 2005 118, 01/2006.
2. Initiation à la connaissance du médicament thierry F Vandamme et all.
3. Article 170 titre V chapitre I journal officiel de la république algérienne 17 Février 1985 P.133.
4. Mémoire Bulletin d'information interne du groupe SAIDAL « SAIDAL NEWS ».
5. (PHARMACOPE EUROPEENNE 9.
6. La pharmacopée européenne 9.
7. Mémoire étude des interactions physicochimiques des bétabloquants avec les excipients par Wiem DAHMEN INSAT-DIPLOME NATIONAL d'ingénieur 2013.
8. Dangoumau.J-Pharmacologie générale. Département de pharmacologie- Université Victor Segalen Bordeaux2. Edition 2006.
9. JIVRAJ.M MARTINI.L.G.and all. An overview of the differents excipients useful for ; ROSSETTO Y. phi 41 : Pharmacotechnie industrielle. Tours : IMTED,1998,523 p,Raymond. C Rowe Paul, Sheskey.j, Marian. E Quinn. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6^{ème} édition 2009, J.C. Critères technologiques de choix des excipients de compression directe. Sci. Techn. Pharm ; 1978 cette ref si c le tableau qu'on a choisi de faire.
10. Mémoire étude des interactions physicochimiques des bétabloquants avec les excipients par Wiem DAHMEN INSAT-DIPLOME NATIONAL d'ingénieur 2013.
11. GUOYOTJ .C. Critères technologiques de choix des excipients de compression directe. Sci. Techn. Pharm ; 1978.
12. MEMOIRE BULLETIN D'INFORMATION INTERNES DU GROUPE SAIDAL « SAIDAL NEWS ».
13. Code de la santé publique-Article L5121-1.
14. MEMOIRE BULLETIN D'INFORMATION INTERNES DU GROUPE SAIDAL « SAIDAL NEWS ».
16. Aspri, (2013), « Etapes de conception d'un médicament », [En ligne] : <https://www.ingenieurs.com>, (consulté le 4/4/2019, à 20h00).
17. Pdf unf3S.cerimes.fr ; wouessessi_djewe_denis, consulté le 04/ 04/ 2019 à 21h 00.
18. Cours de pharmacie galénique 3^{ème} année, Année 2011-2012.

19. PDF, « les formes pharmaceutiques- Infirmier.com ».
20. « les différentes formes pharmaceutiques-Ordre des pharmaciens du Quebec » [En ligne] :<https://www.opg.org/grand-public>.
21. Granulé (pharmacie galénique) [En ligne] : <https://Fr.m.wikipedia.org>
22. « les médicaments à libération modifiée » ; Domitille Darnis ; [en ligne]: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr>.
23. International Conference Harmonization (ICH) regulatory guide lines relevant to pharmacokinetic studies in man : <http://www.emea.eu.in/sitemap.htm>.
24. la biodisponibilité et son évaluation P.L .TOUTAIN&A.BOUSQUET-MELOU.
25. livre préparateur en pharmacie.
26. FRANTZ FOISSAC, URC-CIC COCHIN Necker, DIU infirmiers et TEC en recherche clinique 21 novembre 214.
27. Cours pharmacie galénique département Alger "biopharmaceutique".
28. Cours pharmacie galénique département Alger "biopharmaceutique".
29. Haute Autorité de Sante (FR). Sécurisation et autoévaluation de l'administration des médicaments [En ligne]. Saint-Denis (FR) ; Haute Autorité de Sante ; 2001 [Cite le 28 mars 2016]. Disponible : <http://www.hassante.fr/guide/SITE/5B.htm>
30. Harter JG, Peck CC. Chronobiology. Suggestions for integrating it into drugdevelopment. Ann N Y Acad Sci. 1991 ; 618 :563-571.
31. Gidal BE, Radulovic LL, Kruger S, Rutecki P, Pitterle M, Bockbrader HN. Inter- and intra-subject variability in gabapentin absorption and absolute bioavailability. EpilepsyRes. 2000 Jul ; 40(2-3) :123-7.
32. Patillon B. Différenciation génétique des populations humaines pour les gènes de la réponse aux médicaments [thèse]. Université Paris Sud - Paris X (FR) ; 2014.
33. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. Trends Mol Med. 2001 May ; 7(5) :201-204.

34. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. JAMA. 1995 Jul ; 274(1) :29-34. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA. 1997 ;277(4) :301-306.34. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital : prospective analysis of 18 820 patients. BMJ [En ligne]. 2004 Jul [Cite le 25 mars 2016] ; 329 :15-19. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.329.7456.15>
35. Duran-Frigola M, Aloy P. Analysis of chemical and biological features yields mechanistic insights into drug side effects. ChemBiol [En ligne]. 2013 Apr [Cite le 26 mars 2016] ;20(4) :594-603. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.03.017>.
36. Bowes J, Brown AJ, Hamon J, Jarolimek W, Sridhar A, Waldron G, et al. Reducing safety-related drug attrition : the use of in vitro pharmacological profiling. Nat Rev Drug Discov [En ligne]. 2012 Dec [Cite le 26 mars 2016] ; 11(12) :909-922. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3845>
37. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. JAMA. 1995 Jul ; 274(1) :29-34.
38. Onkelinx, Laurette. Guide des bonnes pratiques pharmaceutiques officinales. 2009.
39. Assurance-qualité au préparatoire : maîtrise de la non-conformité. Karona, TEP. 09/2006, ARTICLE PÉDAGOGIQUE Elsevier Masson, pp. 195-202.
40. Matrorillo, Céline. Evolution des préparations médicamenteuses à l'officine au travers de données collectées sur la période 2002-2010 dans le cadre de stages de fin d'études des étudiants de la faculté de pharmacie de Grenoble. 10/06/2011.
41. Mark Jackson, Andrew Lowey. Handbook of extemporaneous preparation. s.l. Pharmaceutical press, 2010.
42. Préparations magistrales en radiopharmacie : Contraintes liées à la mise en place. Desruet, M.D. 2010, Médecine Nucléaire, pp. 620-624.

43. Bonnes pratiques de préparations : le projet de l'Afssaps. Lucien Roulet, N. Maillard, Antoine Dupuis. Juillet-Septembre 2007, Actualités pharmaceutiques hospitalières, pp. 39-45.
44. Analyse de médicaments produits en milieu hospitalier : applications aux composés non-UV absorbants et cytotoxiques. Nussbaumer, Susanne. 2011.
45. Robert Raoult, Catherine Mautrait. La préparation: mode d'emploi (officine, sous-traitance et BP). s.l.: Porphyre, 2009.
46. Pharmacie hospitalière: contrôle qualité des préparations hospitalières bilan de la production des gélules dans un hôpital pédiatrique. S. Mathaut, J. Bordenave, A. Fratta, G. Benoit. 2006, Elsevier Masson, pp. 44-51.
47. Déconditionnement et stabilité des formes orales sèches solides : états des connaissances. F, Lagrange. 2010, ELSEVIER MASSON.
48. Recommandations de bonne pratique en pharmacie automatisée préparation des doses à administrer des formes orales sèches. Alzieu Laure, Armand-Branger Sophie. 14/09/2015, Elsevier Masson, pp. 448-455.
49. Bonnes pratiques de préparations : le projet de l'Afssaps. Lucien Roulet, N. Maillard, Antoine Dupuis, Juillet-Septembre 2007, Actualités pharmaceutiques hospitalières, pp. 39-45/Matrorillo, Céline. Evolution des préparations médicamenteuses à l'officine au travers de données collectées sur la période 2002-2010 dans le cadre de stages de fin d'études des étudiants de la faculté de pharmacie de Grenoble. 10/06/2011.
50. Analyse des non-conformités de la fabrication de gélules à doses pédiatriques adaptées et axes d'amélioration. L. Trigory, S. Ménétré I. May. 27/01/2013, ELSEVIER MASSON, pp. 183-185.
51. Contrôle des préparations hospitalières et magistrales :quelles pratiques dans les pharmacies à usage intérieur d'établissements de santé. Berge-Boucharaa, M. Herglib, E. Olivierc. 26/08/2016, Elsevier Masson Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien, pp. 1-7.
52. Pharmacie hospitalière: contrôle qualité des préparations hospitalières bilan de la production des gélules dans un hôpital pédiatrique. S. Mathaut, J. Bordenave, A. Fratta, G. Benoit. 2006, Elsevier Masson, pp. 44-51.

53. Mise en place d'un système d'assurance qualité des préparations pharmaceutiques. Kalem. 06/10/2006, ARTICLE PÉDAGOGIQUE, pp. 18-30.
54. Muzzio F, Robinson P, Wightman C, Brone D. Sampling practices in powder blending. *International Journal of Pharmaceutics* 1997; 155: 153-78.
55. Eumont AC. Etude des paramètres influençant l'homogénéité d'un mélange de poudres : application au domaine pharmaceutique. Th D Pharm, Nancy I; 2001.
56. Comment optimiser la dynamique relationnelle patient-pharmacien pour assurer une alliance thérapeutique Kusum Paul.
57. Mémoire De l'historique médicamenteux au suivi du patient. Rôle du pharmacien Bull. Acad Natle Méd, 2013, 197, n°8,1531-1544, séance du 19 novembre2013
58. Breitzkreutz J, Tuleu C. Pediatric and Geriatric Pharmaceutics and Formulation. *Modern Pharmaceutics*, 2009, 5^eédition, p.221-257.
59. Assael BM. Pharmacokinetics and drug distribution during postnatal development. *Pharmacology and Therapeutics*, 1982, n°18, p.159-197.
60. Cours IFSI 2^{ème} année 3 octobre 2013 Florence BLAIGNAN.
61. De Giorgi Isabella, Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève, 2002-2004.
62. Article n 442. Principes thérapeutiques en pédiatrie.
63. La problématique de la prescription en pédiatrie :application aux principales pathologies degastro-entérologie Carole Michel, Céline Tailhardat64 .PONS G. Règles de posologie - nomogrammes, *In: AUJARD Y., AUTRET E.,LENOIR G. Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques*, Flammarion, Paris, 1992 :48-49.
64. LABAUNE J.P. Pharmacocinétique, principes fondamentaux, Masson, 1987 : 489-497.
65. AJGRAIN Y., AUJARD Y., LENOIR G. Pharmacologie et thérapeutique, *In : AUJARD Y., BOURRILLON A, GAUDELUS J., Pédiatrie*, Ellipses, Paris, 1997 :552-562 .
66. AUTRET E. Pharmacologie de l'enfant. site internet de l'université de médecine de Rennes : <http://www.med.univ-rennes1.fr>, mise à jour le 29/07/00.

67. AUTRET E. European regulatory authorities and pediatric labeling. *Pediatrics*1999;104: 614-619.
68. AUTRET B., VASMANT D. Détermination de la posologie des médicaments en pédiatrie. *ArchPediatr*1996 ; 3 : 528-532.
69. FONT AN J.E., COMB EAU D., BRION F., et le groupe pédiatrique de la Société française de pharmacie clinique. Les préparations pédiatriques dans les hôpitaux français. *ArchPediatr*2000 ; 7 : 825-832.
70. GOULET O. Prise en charge de la constipation de l'enfant. *ArchPediatr*1999; 6(11): 1224-1230.
71. DUPONT C. Les diarrhées aiguës de l'enfant, John Libbey, Paris, 1999.
72. Milani G, Ragazzi M, Simonetti GD, Ramelli GP, Rizzi M, Bianchetti MG, et al. Superior palatability of crushed lercanidipine compared with amlodipine among children. *Br J Clin Pharmacol*2010;69 (2):204-6.
73. Fontan JE, Mille F, Brion F, Aubin F, Ballereau F, Benoit G, et al. Drug administration to paediatric patient. *Arch Pediatr Organe* 2004;11(10):1173-84.
74. Lajoinie A, Henin E, Kassai B, Terry D. Solid oral forms availability in children: a cost saving investigation. *Br J Clin Pharmacol*2014; 78 (5):1080-9.
75. Ral management of oral medication administration difficulties among children: a review of literature with case illustrations. *J Dev Behav Pediatr JDBP* 1987; 8(2): 90-6.
76. Lottmann H. Comparison of two sublingual types of desmopressin in 6-year-old and more children with primary nocturnal enuresis. About an international randomized crossover study. *Progres En Urol J AssocFrUrolSocFrUrol* 2009; 19(2):132-8.
77. Ivanovska V, Rademaker CMA, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. *Pediatrics* 2014; 134 (2):361-72.
78. Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations - getting to the heart of the problem. *Int J Pharm* 2005; 300 (1-2):56-66.

79. Pelco LE, Kissel RC, Parrish JM, Miltenberger RG. Behavioral management of oral medication administration difficulties among children: a review of literature with case illustrations. *J Dev Behav Pediatr JDBP* 1987;8(2):90—6.
80. A.PREMAUD (2004). Suivi thérapeutique. <http://www.unilim.fr/thèse/2004/sante/limo010OC/Premauda.pdf> consulté le 22/05/2017. LEGRAIN(1988). *Néphrologie*. Paris : Masson : 79 -100
81. Talbert M, Willoquet G, Gervais R, Calop J. *Calop. J guide Pharmacologie clinique : GPC* 2015. Rueil-Malmaison : Le Moniteur des Pharmaciens ; 2015.
82. <http://Pharmacomedicale.org>
83. SOW, 2003, efficacité du nettoyage et de la désinfection du matériel et des surfaces de production dans l'industrie de traitement de poissons: cas de Sénégal pêche ; MEMOIRE DE DIPLOME D'ETUDES APPROFONDIES DE PRODUCTIONS ANIMALES PRESENTE ; UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR ; N°6. nedatováno.
84. BCMI, 2005, p77-79)
85. (US FDA, 2004)
86. Le Hir A, Chaumeil JC, Brossard D. *Pharmacie galénique : bonne pratique de fabrication des médicaments*. 9^{ème} éd. Masson; 2009.
87. LGA. Tout savoir sur les gélules. www.lga.fr/informations_generales.php, consulté le 4 Juillet 2013.
88. A.Le Hir, J.-C. Chaumeil, D. Brossard. *Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. s.l.: MASSON, 2009.
89. Pharmacopée Européenne. Uniformités de masse des préparations unidoses. 8^{ème} éd. 2014.
90. Pharmaciens, Ordre national des. Guide initiation. www.ordre.pharmacien.fr. [En ligne]
91. Pharmacopée Européenne. Désagrégation des comprimés et des capsules. 8^{ème} éd. 2014.
92. Pharmacopée Européenne. Essai de dissolution des formes solides. 8^{ème} éd. 2014.
93. Pharmacopée Européenne. Uniformité de teneur des préparations unidoses. 8^{ème} éd. 2014.

94. Pharmacie hospitalière: contrôle qualité des préparations hospitalières bilan de la production des gélules dans un hôpital pédiatrique. S. Mathaut, J. Bordenave, A. Fratta, G. Benoit. 2006, Elsevier Masson, pp. 44-51.
95. Pharmacopée Européenne. Uniformité des préparations unidoses. 8^{ème} éd. 2014.
96. Pharmacopée américaine.

Annexes

FICHE TECHNIQUE

DESIGNATION DU PRODUIT : DEXTROSE MONOHYDRATEE

REFERENCE:/

APPELATION LEGALE, ETIQUETAGE (U.E.) : DEXTROSE

FONCTION : AGENT DE CHARGE, DE SAUMURAGE, ANTICRISTALLISANT

ASPECT : POUDRE BLANCHE

PROFIL AROMATIQUE : LEGEREMENT SUCRE

COMPOSITION: DEXTROSE (99% de glucose, 0,5 d'autres sucres)

ADDITIFS : NEANT.

SUPPORT : NEANT.

DEGRE ALCOOLIQUE : 0%

HYDROSOLUBILITE : BONNE

LIPOSOLUBILITE : NON

MISE EN OEUVRE : DISPERSER LA POUDRE DANS LA PREPARATION ET MELANGER.

DOSAGE CONSEILLE : QUANTUM SATIS (en fonction de juste besoin de la préparation)

DATE LIMITE D'UTILISATION OPTIMALE (D.L.U.O) : QUATORZE MOIS

STOCKAGE : DANS SON OMBALLAGE D'ORIGINE BIEN FERME, A L'ABRI DE LA LUMIERE ET DE L'HUMIDITE (60% MAXIMUM), DANS UN ENDROIT TEMPERE (25°C MAXIMUM).

LEGISLATION : Conforme aux normes et prescriptions de la CE.

PH:/

O.G.M : NEANT

SOJA OU DERIVES : ABSENCE

ALLERGENES ALIMENTAIRES MAJEURS : Directives 2003/89/CE, 2005/26/CE et 2007/68 /CE : NEANT

(Internet

En cas d'insuffisance rénale, la posologie de captopril est ajustée au degré de cette insuffisance:

Les posologies données par le tableau suivant ne doivent pas être dépassées afin d'éviter une élévation trop importante des concentrations du médicament Lopril.

Clairance de la créatinine ml/min/1.73 m ²	Dose journalière maximale totale (mg)	Doses initiales (mg)
> 41	en principe 150	25 – 50
40 – 21	100	25
20 – 11	75	12,5
< 10	37,5	6,25

Tableau 1 : Relation entre la dose du médicament administré et la clairance de la créatinine

Hypertension artérielle	<ul style="list-style-type: none"> • En l'absence de déplétion hydrosodée préalable ou d'insuffisance rénale. La posologie efficace est de 50 mg par jour en 2 prises de 25 mg à douze heures d'intervalle. • En fonction de la réponse au traitement, la posologie doit être adaptée, en respectant des paliers de 3 à 4 semaines, jusqu'à 100 mg/jour en 2 prises. Certaines hypertensions sévères peuvent nécessiter des doses plus élevées (au maximum de 150 mg/jour en 2 ou 3 prises) tout au moins en début de traitement. Ces doses peuvent ensuite être réduites. Exceptionnellement, des doses supérieures à 150 mg/jour sont utilisées. Elles justifient une surveillance hématologique et rénale. Dans l'hypertension artérielle préalablement traitée par diurétique: <ul style="list-style-type: none"> ❖ soit arrêter le diurétique 3 jours auparavant pour le réintroduire par la suite si nécessaire, ❖ soit administrer la dose initiale de captopril de 12,50 mg (1/2 comprimé à 25 mg) et ajuster en fonction de la réponse tensionnelle obtenue et de la tolérance. <p>Il est également recommandé de doser la créatinine plasmatique et la kaliémie avant le traitement et dans les 15 jours qui suivent la mise en route du</p>
------------------------------------	---

traitement.

Chez le sujet âgé, instaurer éventuellement le traitement par une posologie plus faible de 25 mg/jour adaptée à la fonction rénale du patient, appréciée avant la mise en route du traitement, dans le cas où celle-ci serait inférieure à 40 ml/min.

La valeur de la clairance de la créatinine (Cl_{cr}) calculée à partir de la créatininémie et ajustée sur l'âge, le poids et le sexe, selon la formule de Cockroft* par exemple, reflète correctement l'état de la fonction rénale chez ce type de patient.

* $Cl_{cr} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 0.814 \times \text{créatininémie}$ avec: L'âge en années

Le poids en kg

Le créatininémie en micromol/l

Cette formule est valable pour les sujets de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

Dans l'hypertension rénovasculaire, il est recommandé de débiter le traitement à la posologie de 6,25 mg par jour (1/4 comprimé à 25 mg) pour l'ajuster par la suite à la réponse tensionnelle du patient.

La créatininémie et la kaliémie seront contrôlées afin de détecter l'apparition d'une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle (voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi*).

En cas d'insuffisance rénale, la posologie de captopril est ajustée au degré de cette insuffisance:

Les posologies données par le tableau suivant ne doivent pas être dépassées afin d'éviter une élévation trop importante des concentrations du médicament.

Les diurétiques à associer dans ce cas sont les diurétiques dits de l'anse.

Chez ces malades, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, par exemple tous les deux mois en période de stabilité thérapeutique (voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi*).

Chez l'hypertendu hémodialysé

Le captopril est dialysable.

Insuffisance cardiaque congestive

La dose initiale doit être faible, en particulier en cas de:

	<ul style="list-style-type: none"> * pression artérielle normale ou basse au départ * insuffisance rénale * hyponatrémie iatrogène (diurétique) ou non. <p>Le captopril peut être utilisé en association avec le traitement diurétique accompagné, le cas échéant, d'un traitement digitalique.</p> <p>Il est recommandé d'initier le traitement par 1/4 de comprimé à 25 mg (6,25 mg) sous surveillance tensionnelle et de l'accroître progressivement par paliers de 12,5 mg puis 25 mg par jour, toujours sous surveillance tensionnelle, jusqu'à la dose efficace qui se situe entre 50 et 100 mg par jour répartie en 2 ou 3 prises.</p> <p>La dose retenue ne devrait pas abaisser la pression artérielle systolique en orthostatisme au-dessous de 90 mmHg.</p> <p>Une hypotension symptomatique peut apparaître chez les insuffisants cardiaques traités par de fortes doses de diurétiques: la dose initiale doit dans ce cas être réduite de moitié en commençant le traitement par une dose de 6,25 mg un jour sur deux.</p> <p>Les dosages de la créatinine et de la kaliémie doivent être faits à chaque augmentation de posologie, puis tous les 3 à 6 mois en fonction du stade de l'insuffisance cardiaque, afin de contrôler la tolérance au traitement</p>
<p>Infarctus de myocarde à la phase aiguë</p>	<p>Le traitement par captopril sera initié en milieu hospitalier le plus tôt possible après le début des signes et/ou symptômes chez des patients hémodynamiquement stables.</p> <p>Une dose test de 6,25 mg est administrée puis 2 heures après une dose de 12,5 mg et 12 heures après une dose de 25 mg. Le lendemain, le captopril sera administré à la dose de 100 mg/jour en 2 prises journalières pendant 4 semaines si la tolérance hémodynamique du patient le permet.</p> <p>A la fin de ces 4 semaines de traitement, l'état du patient sera réévalué avant prise de décision thérapeutique pour la phase de post-infarctus du myocarde.</p>
<p>Post-infarctus de myocarde</p>	<p>Si le traitement par captopril n'a pas été débuté à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde dans les 24 premières heures, il est suggéré de commencer le traitement entre le 3^{ème} et le 16^{ème} jour de l'infarctus dès que les conditions de mise sous traitement sont réunies (stabilité hémodynamique; prise en charge d'une éventuelle ischémie résiduelle).</p>

	<p>La mise en route du traitement, jusqu'à ce que soit atteinte la dose de 75 mg, sera réalisée en milieu hospitalier sous surveillance stricte, notamment tensionnelle.</p> <p>La dose initiale doit être faible surtout si les patients présentent une pression artérielle hémodynamique du patient le permet.</p> <p>La dose recommandée pour une cardioprotection efficace dans le traitement au long du cours est de 75 mg à 150 mg par jour en deux ou trois prises.</p> <p>En cas d'hypotension symptomatique, comme dans l'insuffisance cardiaque, la posologie des diurétiques et/ou autres vasodilatateurs associés pourra être réduite pour permettre d'atteindre la dose d'équilibre de captopril. Le cas échéant, la dose de captopril sera adaptée en fonction de la tolérance clinique du patient.</p> <p>Le captopril peut être associé aux autres traitements de l'infarctus du myocarde tels que les thrombolytiques, les bêta-bloquants, l'aspirine</p>
<p>Néphropathie</p> <p>Diabétique</p>	<p>La posologie quotidienne de captopril est de 50 à 100 mg, répartis en deux ou trois prises quotidiennes.</p> <p>En cas d'insuffisance rénale chronique avérée, cette posologie sera ajustée au degré de l'insuffisance rénale.</p>

Tableau 2: Posologies et modes d'administration de captopril pour toutes les populations

<p>Posologie</p>	<p>Les comprimés de bisoprolol doivent être pris le matin, avant, pendant ou après le petit déjeuner par voie oral.</p> <p>Ils doivent être avalés avec un peu de liquide, et ne doivent pas être mâchés.</p> <p>Le traitement standard de l'insuffisance cardiaque chronique est composé d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ou un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine en cas d'intolérance aux IEC), d'un bêta-bloquant, de diurétiques et le cas échéant de glucosides cardiaques. Les patients doivent être stables (sans épisode aigu) à l'instauration du traitement par le bisoprolol.</p> <p>Il est recommandé que le traitement soit assuré par un médecin ayant une expérience de la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique.</p> <p>Une aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque, de l'hypotension ou de la bradycardie peut se produire pendant la période de titration et par la suite.</p> <p>Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par le bisoprolol nécessite une période de titration.</p>
-------------------------	---

	<p>La posologie doit être augmentée progressivement, comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> * 1,25 mg une fois par jour pendant 1 semaine ; si le médicament est bien toléré, augmenter à ; * 2,5 mg une fois par jour pendant une autre semaine ; si le médicament est bien toléré, augmenter à ; * 3,75 mg une fois par jour pendant une autre semaine ; si le médicament est bien toléré, augmenter à ; * 5 mg une fois par jour pendant les 4 semaines suivantes ; si le médicament est bien toléré, augmenter à ; * 7,5 mg une fois par jour pendant les 4 semaines suivantes ; si le médicament est bien toléré, augmenter à ; * 10 mg une fois par jour en traitement d'entretien. <p>La posologie maximale recommandée est de 10 mg une fois par jour.</p> <p>Une surveillance des constantes vitales (fréquence cardiaque, pression artérielle) et des symptômes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque est recommandée pendant la période de titration. Des symptômes peuvent déjà apparaître dès le premier jour après initiation du traitement.</p>
<p>Modification du traitement</p>	<p>Si la dose maximale recommandée est mal tolérée, une diminution progressive de la dose pourra être envisagée.</p> <p>En cas d'aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque, de l'hypotension ou de la bradycardie, il est recommandé de revoir la posologie des traitements concomitants. Il peut également être nécessaire de réduire provisoirement la dose de bisoprolol ou d'envisager l'arrêt du traitement.</p> <p>La reprise du traitement et/ou l'augmentation de la dose de bisoprolol doivent être systématiquement envisagées dès lors que le patient est de nouveau stable.</p> <p>Si l'arrêt du traitement est envisagé, une réduction progressive de la dose est recommandée car une interruption soudaine pourrait entraîner une dégradation aiguë de l'état du patient.</p> <p>Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par le bisoprolol est habituellement un traitement au long cours.</p> <p>Atteinte rénale ou hépatique</p> <p>On ne dispose d'aucune donnée concernant la pharmacocinétique du</p>

	<p>bisoprolol chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux présentant une insuffisance cardiaque chronique. Il faut donc augmenter la posologie avec la plus grande prudence chez ces patients.</p> <p>Sujets âgés</p> <p>Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.</p>
--	--

Tableau 3: Posologie et mode d'administration de prodol

3) Posologie et mode d'administration (SINTROME)

VOIE ORALE

Avaler le comprimé avec un verre d'eau

Rythme d'administration

Ce médicament doit être administré en une prise par jour. Il est préférable que la prise ait lieu le soir, afin de pouvoir modifier la posologie dès que possible après les résultats de l'INR.

Choix de la dose

En raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie d'anti-vitamine K (AVK) est strictement individuelle.

La dose initiale, toujours probatoire, doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre. Elle est habituellement de 4 mg, à adapter en fonction des résultats biologiques.

Ne pas utiliser de dose de charge.

Chez les sujets à risque hémorragique particulier (Poids < 50Kg, sujet âgé, insuffisant hépatique), la dose initiale est habituellement plus faible.

La surveillance biologique d'un traitement par AVK est indispensable et repose sur l'INR. La dose d'équilibre sera déterminée en adaptant la dose initiale en fonction de l'INR (voir ci-dessous).

Posologie chez le sujet âgé et très âgé.

Le traitement doit être débuté par une dose plus faible. En effet, la dose moyenne d'équilibre est plus faible chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, habituellement $\frac{1}{2}$ à $\frac{3}{4}$ de la dose (voir rubrique mises en garde et précautions d'emploi mises en garde et précautions d'emploi).

Tableau 4: Posologie et mode d'administration pour toutes les populations de cordarone
Voie orale avant, pendant ou en dehors des repas.

Traitement d'attaque	Le schéma posologique habituel est de 3 comprimés par jour, pendant 8 à 10 jours. Dans certains cas le traitement d'attaque a pu faire appel à des posologies supérieures (4 à 5 comprimés par jour), toujours sur des périodes brèves et sous surveillance électrocardiographique.
Traitement d'entretien	Rechercher la dose minimale efficace, variable selon les patients, de $\frac{1}{2}$ comprimé par jour (1 comprimé tous les deux jours) à 2 comprimés tous les jours.
Posologie pour population pédiatrique	Il n'existe que des données limitées sur l'efficacité et la sécurité chez l'enfant, le médecin déterminera la posologie appropriée. Dans tous les cas, on doit donc vous conformer strictement à l'ordonnance et ne pas modifier la posologie sans avis médical De même, on ne doit pas interrompre le traitement sans l'avis de médecin.

Mode d'administration :

Voie orale.

- En une seule prise, le matin à jeun.

Respecter 30 minutes avant la prise d'aliments.

- ***En cas d'insuffisance rénale sévère :***

Chez les patients dialysés, l'isoniazide doit être administré en fin de séance.

Règles générales du traitement de la tuberculose :

Le traitement curatif de la tuberculose doit respecter les principales règles suivantes :

- un traitement bien conduit et bien suivi est, avec la négativation durable des examens bactériologiques, le critère de guérison essentiel ;

- le traitement ne doit être administré qu'après preuve bactériologique de la tuberculose.

L'examen bactériologique comprend systématiquement l'examen direct, la mise en culture et l'antibiogramme.

Toutefois, s'il y a urgence ou si les lésions sont typiques et la bacilloscopie négative malgré sa répétition, le traitement peut être institué et sera reconsidéré lorsque l'on disposera de la culture.

Tableau 5: Posologie et mode d'administration pour toutes les populations d'isoniazide

- **Un traitement efficace doit :**

- associer 3 antituberculeux (traitement d'attaque) jusqu'aux résultats de l'antibiogramme et pendant au moins deux mois pour éviter l'émergence d'une résistance, puis deux antituberculeux (traitement d'entretien).
- associer 4 antituberculeux en cas d'antécédent de tuberculose traitée ou de rechute.
- la phase d'attaque peut être poursuivie jusqu'à 3 mois si le résultat de l'antibiogramme n'est pas disponible.
- utiliser les antituberculeux les plus actifs (bactéricides à des doses efficaces, mais adaptées pour éviter tout surdosage).
- être administré en une seule prise quotidienne, de manière continue et pendant au moins 6 mois en cas de tri- ou quadrithérapie initiale de deux mois incluant au moins la rifampicine et le pyrazinamide ; de 9 mois en cas de trithérapie initiale de deux mois n'incluant pas ces deux antibiotiques.

- Posologie :

- 4 à 5 mg/kg/jour chez l'adulte,
- 5 à 10 mg/kg/jour chez l'enfant en début de traitement sans dépasser 300 mg par jour.
- *En cas d'insuffisance hépatique*, réduire les doses.
- *En cas d'insuffisance rénale sévère*, ne pas dépasser la dose de 300 mg par jour.

Alerte ANSM du 08/04/2013 :

Le CHMP a recommandé d'appliquer les schémas posologiques des antituberculeux suivants chez l'enfant à partir de l'âge de 3 mois, en concordance avec les doses préconisées par l'OMS :

Substances actives	Doses* recommandées chez l'enfant à partir de l'âge de 3 mois (fonction du poids corporel de l'enfant)
Isoniazide (INH)	10 (10-15) mg/kg

Tableau 6: Schéma posologique des antituberculeux chez l'enfant

*** Les doses les plus élevées sont recommandées pour le traitement des formes sévères de la maladie**

Ces posologies peuvent toutefois être ajustées au cas par cas au sein des services spécialisés en tenant compte des facteurs influençant la pharmacocinétique des médicaments (statut nutritionnel, maturité enzymatique, âge...).

A noter qu'au regard de l'insuffisance des données, il n'a pas été possible d'émettre de recommandations posologiques chez l'enfant âgé de moins de 3 mois, ni de proposer de schémas posologiques spécifiques pour la rifabutine. **Si vous avez pris plus de RIMIFON 150 mg, comprimé que vous n'auriez dû :**

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Des signes à type de nausées, vomissements, vertiges, troubles de la vue, hallucinations peuvent survenir lors de la prise de dose massive de ce médicament. La prise en charge se fera en milieu spécialisé.

Si vous oubliez de prendre RIMIFON 150 mg, comprimé:

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre RIMIFON 150 mg, comprimé:

Sans objet.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

1) Posologie pour la population pédiatrique

10 (10-15) mg/kg/jour, en une prise quotidienne, chez l'enfant à partir de l'âge de 6 ans, sans dépasser la dose maximale de 300 mg par jour.

Les doses les plus élevées sont recommandées pour le traitement des formes sévères de la maladie.

Ces posologies peuvent nécessiter d'être ajustées au cas par cas.

RIMIFON 150 mg comprimé n'est pas une forme adaptée au traitement des enfants âgés de moins de 6 ans. La prise de comprimé est déconseillée chez l'enfant âgé de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse route.