FACULTES DE MEDECINE DE TOULOUSE

LEXIQUE DE PHARMACOLOGIE MEDICALE

Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique
Faculté de Médecine
37 allées Jules-Guesde
31000 TOULOUSE
Tél. 05 61 14 59 73 – Fax : 05 61 14 56 42

Adresse Internet : www.bip31.fr

SEPTEMBRE 2014

Professeur Jean Louis MONTASTRUC

Avec la collaboration des
Professeur Olivier RASCOL
Professeur Jean Michel SENARD
Professeur Atul PATHAK
Docteur Christine DAMASE-MICHEL (MCU-PH)
Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE (MCU-PH)
Docteur Christine BREFEL-COURBON (MCU-PH)
Docteur Agnès SOMMET (MCU-PH)
Docteur Fabien DESPAS (MCU-PH)
Docteur Haleh BAGHERI (PH Chargée de Cours)
Docteur Ana SENARD-OJERO (PA, Chargée de Cours)
Docteur Claire THALAMAS (PH, Chargée de Cours)

AVANT-PROPOS

« Enseigner, ce n'est pas remplir des vases,
C'est allumer des feux »
Montaigne

La Pharmacologie, Science des Médicaments, est une spécialité relativement jeune. L'enseignement de Pharmacologie en Faculté de Médecine ne date que du milieu du XXème siècle. En France, les premiers Services Hospitaliers de Pharmacologie Clinique n'ont ouvert qu'au milieu des années 1970.

Issue de la Physiologie, la Pharmacologie, longtemps résumée seulement à la Pharmacodynamie et la Pharmacocinétique, a vu ces dernières années son champ s'élargir considérablement : elle utilise désormais aussi les outils de la Biologie Moléculaire (« Pharmacologie Moléculaire »), la Clinique (« Pharmacologie Clinique »), la Cyndinique (ou étude du risque avec la « Pharmacovigilance »), l'Epidémiologie (« Pharmacoépidémiologie »), la Génétique et la Génomique (« Pharmacogénétique et Pharmacogénomique ») et plus récemment l'Economie (« Pharmacoéconomie ») ou encore la Sociologie (« Pharmacologie Sociale ou Sociétale »). Ainsi, d'expérimentale et descriptive, la Pharmacologie est devenue aussi prévisionnelle, populationnelle et finalement sociale. Elle participe également directement à toutes les étapes d'étude, de développement, d'évaluation et de suivi du Médicament en France et en Europe.

Face à ces multiples objectifs, les méthodes d'étude en Pharmacologie se sont multipliées et deviennent chaque jour plus complexe. Afin d'aider l'Etudiant en Médecine, il nous est apparu utile de lui proposer, en complément de l'enseignement traditionnel, ce guide sous forme d'un *Lexique de Pharmacologie Médicale*.

Certains points de ce lexique pourront sembler en premier lieu difficiles à un Etudiant des premières années de Médecine. Cependant, ce document veut aussi être utile au-delà de la Faculté lorsque, durant sa vie professionnelle, il abordera les domaines délicats de la prescription médicamenteuse, des essais cliniques ou de la Pharmacoépidémiologie. Plusieurs définitions aideront également le médecin à retenir l'information utile pour la prescription et le choix de médicaments, anciens ou nouveaux.

Cette nouvelle édition comporte *deux parties : la première* rassemble les principales définitions des *termes les plus couramment utilisés en pharmacologie*. L'Etudiant trouvera aussi, à côté de la définition, un commentaire d'actualité illustrant le propos. A l'heure de l'internationalisation du Médicament, nous avons également indiqué la traduction anglaise (en italique) de chacun des termes choisis. *La seconde partie " Pharmacologie pratique "* veut présenter à l'étudiant les segments clés des Dénominations Communes Internationales (DCI), les modes de déclaration en Pharmacovigilance et Pharmacodépendance, les principales pathologies d'origine médicamenteuse, un texte sur " Médicament et grossesse ", la déclaration de l'ISDB sur le progrès thérapeutique, les marges thérapeutiques des principaux médicaments dosés en pratique courante et la liste 2010 des produits et procédés dopants selon l'Agence Mondiale Antidopage (AMA).

Nous invitons également les lecteurs à consulter le Site Internet du Service de Pharmacologie Clinique de la Faculté de Médecine de Toulouse (www.bip31.fr). Celui-ci fournit des informations sur les activités du Service pour le praticien et des informations actualisées sur le Médicament : à consulter fréquemment !

Nous remercions les lecteurs de nous signaler toute erreur, imprécision ou omission.

Toulouse, le 2 Septembre 2014
Professeur Jean-Louis MONTASTRUC
E Mail : jean-louis.montastruc@univ-tlse3.fr , Fax : 05 61 14 56 42

P.S. Le Service de Pharmacologie Médicale et Clinique édite et distribue le Bulletin d'Information de Pharmacologie " BIP31.fr " regroupant des informations validées et indépendantes *sur le médicament : à retrouver sur www.bip31.fr . Si vous souhaitez recevoir par courrier électronique ce Bulletin quadriennal, merci de le signaler à* elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr

1ère partie

Définition des termes les plus courants en Pharmacologie Médicale

A

Absorption *(absorption)*

Processus par lequel un médicament déposé à la surface d'un tissu parvient dans la circulation systémique.

L'absorption d'un médicament peut être digestive, pulmonaire, cutanée, oculaire… Cette phase peut être modifiée par l'alimentation ou être la cible d'interactions médicamenteuses (association à des pansements gastriques qui peuvent diminuer ou retarder l'absorption digestive, association avec des médicaments modifiant la vidange gastrique en accélérant ou retardant le temps de contact avec la muqueuse digestive…).

Abus *(abuse)*

Usage excessif et intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou produits (…° accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.

Depuis le 31 mars 1999, la déclaration de tout cas d'abus " *grave* " (c'est-à-dire létal ou susceptible de mettre la vie en danger, ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation) est *obligatoire* pour tout médecin (pharmacien ou autre professionnel de santé) aux Centres d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances (CEIP) (voir ce terme).

Accoutumance *(acquired tolerance)*

Processus selon lequel l'organisme devient insensible aux effets (principaux ou secondaires) d'un médicament (ou d'un poison) à la suite de quantités d'abord faibles et inactives puis progressivement croissantes de celui-ci.

Est synonyme de tolérance ou de tachyphylaxie.

Activité intrinsèque (AI) *(intrinsic activity)*

Capacité d'un médicament à stimuler un récepteur (voir ce terme).

On parle d'agoniste plein lorsque l'AI est identique à celle de l'agoniste de référence (agoniste endogène) dont l'AI = 1. L'AI d'un agoniste partiel est comprise entre 0 et 1. L'AI d'un antagoniste plein est de 0 et celle d'un agoniste inverse (voir ce terme) inférieure à 0.

Addiction *(addiction)*

Terme dérivé de l'anglais (*terme médiéval désignant la servitude où tombe un vassal incapable d'honorer ses dettes envers son suzerain*)

Dépendance à l'égard d'une substance (pharmacodépendance), mais aussi, par extension, d'une pratique (achats compulsifs) ou d'une situation sociale (travail intense). On parle également de conduites addictives.

Synonyme de pharmacodépendance (voir ce terme).

AddictoVigilance

Surveillance des cas d'abus (voir ce terme), d'usage détourné et de pharmacodépendance (voir ce terme) liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif, ainsi que tout médicament ou autre produit en contenant, à l'exception du tabac et de l'alcool.

Les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) s'appellent désormais Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'AddictoVigilance (CEIP-A). Ce terme a été choisi pour illustrer le caractère réglementaire de vigilance sanitaire concernant le domaine de l'évaluation de la PharmacoDépendance (voir ce terme).

Adhérence médicamenteuse *(compliance)*

Est synonyme d'observance (voir ce terme).

Affinité *(affinity)*

Capacité d'un médicament à se lier à un site récepteur.

Le paramètre quantifiant l'affinité est la constante d'affinité, égale à l'inverse de la constante de dissociation ou Kd : Constante d'affinité = 1/ Kd. On démontre que le Kd est égal à la concentration du médicament qui occupe la moitié de la totalité des récepteurs. Plus le Kd est grand, plus l'affinité du principe actif est faible. Une affinité élevée et donc un Kd faible signifie qu'une faible concentration de médicament suffit pour occuper 50 % des récepteurs.

Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments

Voir European Medicine Agency (EMA).

Agence Française de Lutte contre le Dopage (AFLD) *www.afld.fr*

Autorité administrative indépendante, compétente sur le territoire français dans le domaine des contrôles, de l'analyse des échantillons (détection) et des sanctions (en complément des fédérations).

L'AFLD délivre les autorisations d'usage à des fins thérapeutiques (AUT, voir ce terme) pour les sportifs ayant besoin d'utiliser des substances normalement interdites dans le cadre du traitement d'une maladie. Elle participe, par ailleurs à des actions de recherche et de prévention, en lien avec des autres acteurs et sous la coordination du Ministère.

Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM)

L'ANSM, créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, a été mise en place le 1er mai 2012 (à la suite de la publication du décret n° 2012-597 du 27 avril 2012). Etablissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la Santé, l'ANSM est chargée d'évaluer les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des produits de santé tout au long de leur cycle de vie. Elle évalue la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité de ces produits. Elle en assure la surveillance et le contrôle en laboratoire, et conduit des inspections sur les sites de fabrication notamment. Sa compétence s'applique aux médicaments et aux matières premières, aux dispositifs médicaux et aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, aux produits biologiques d'origine humaine (produits sanguins labiles, organes, tissus, cellules, produits de thérapies génique et cellulaire) et aux produits thérapeutiques annexes, aux produits cosmétiques et aux produits de tatouage…

L'ANSM est dotée de nouvelles responsabilités, notamment dans le domaine de la recherche, des études de suivi des patients et du recueil des données d'efficacité et de tolérance et de l'encadrement des recommandations temporaires d'utilisation (RTU). Ses missions sont également élargies en matière de contrôle de la publicité, d'information des patients et des professionnels, mais aussi de sanctions à l'égard des fabricants de médicaments ou de dispositifs médicaux en cas de manquement à leurs obligations.

Agence d'évaluation et d'expertise, l'ANSM est également une agence de décision dans le domaine de la régulation sanitaire des produits de santé. Son directeur général prend ainsi chaque année, au nom de l'État, plusieurs dizaines de milliers de décisions destinées à concilier sécurité du patient et accès au progrès thérapeutique.

Elle dispose de moyens renforcés pour assurer la surveillance et l'évaluation des produits de santé : capacité d'inciter au développement d'une recherche indépendante orientée sur la sécurité des produits, de mener des études de suivi, de recueillir des données d'efficacité et de tolérance, de faire réaliser des essais cliniques contre comparateurs actifs et contre placebo par les industriels et d'obtenir, de leur part la communication d'informations de nature à influencer l'évaluation d'un produit. De même, l'ANSM devra être informée de toute restriction ou interdiction imposée par les autorités sanitaires étrangères.

Missions

Pour exercer au mieux ses missions dans ses champs de compétence, l'Agence :

- Mesure régulièrement l'évolution du rapport bénéfice/risque des médicaments commercialisés
- Encadre les prescriptions hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : rénovation du dispositif des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) et encadrement des prescriptions hors AMM via les recommandations temporaires d'utilisation (RTU).
- Promeut la recherche académique sur la sécurité d'emploi des médicaments : appels à projets à destination des organismes publics de recherche, des organismes privés de recherche à but non lucratif et des établissements de santé afin de développer une stratégie de recherche de haut niveau scientifique ;création d'un GIP (groupement d'intérêt public) entre l'Etat, la HAS, l'Institut de veille sanitaire (InVS), la CNAMTS et l'ANSM pour la réalisation d'études de vigilance et d'épidémiologie.
- Renforce l'encadrement de la publicité : autorisation préalable pour toute publicité sur les médicaments à destination des professionnels de santé ; interdiction de publicité pour tout médicament en cours de réévaluation du rapport bénéfice/risques à la suite d'un signalement de pharmacovigilance ;autorisation préalable de publicité pour les dispositifs médicaux présentant un risque important pour la santé humaine et pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro dont la défaillance est susceptible de causer un risque grave pour la santé.
- Intensifie ses actions d'information sur les bénéfices et les risques de ces produits :Le partage de l'information avec tous les publics (professionnels de santé, patients et grand public) constitue un enjeu prioritaire. Ce partage passe notamment par la mise en ligne des résultats des essais cliniques ayant abouti à la délivrance d'une AMM et par la mise à disposition des décisions de l'ANSM de manière adaptée aux attentes et besoins.

  L'ANSM en pratique
- Etablissement public administratif, l'ANSM est composée d'un effectif de près de 1 000 personnes regroupées sur 3 sites (Saint-Denis, Lyon et Montpellier-Vendargues).
- L'Agence est financée exclusivement par une subvention de l'Etat et non plus par des taxes ou redevances de la part des industriels.
- Son budget de fonctionnement et d'investissement 2012 est de 140 M€.

  Site Internet : http://ansm.sante.fr/

AMA: Agence Mondiale Antidopage (*WADA : World Anti-Doping Agency)* *www.wada-ama.org*

Organisation internationale indépendante créée en 1999, à Lausanne, pour promouvoir, coordonner et superviser la lutte contre le dopage dans le sport sous toutes ses formes.

Composée et financée à parts égales par le Mouvement sportif et les gouvernements, l'AMA a coordonné le développement et la mise en place du Code mondial antidopage (voir ce terme), le document harmonisant les règles liées au dopage dans tous les sports et tous les pays.

Agoniste *(agonist)*

Médicament se fixant sur le récepteur, pour le stimuler et entraîner une action pharmacodynamique (affinité et activation).

La puissance d'un agoniste se définit par la concentration (ou la dose) de l'agoniste qui produit 50 % de son effet maximal (CE50 ou dose efficace 50). Le pD2 est le logarithme négatif de la CE50 (pD2 = - logEC50). Ne pas confondre puissance d'un agoniste et AI.

Agoniste-antagoniste *(agonist-antagonist)*

Médicament se comportant comme un agoniste sur un récepteur et un antagoniste sur un autre récepteur appartenant à la même famille.

Un agoniste-antagoniste ne doit donc jamais être associée à un agoniste plein (voir ce terme) Exemple : la nalbuphine (Nubain®) est un opiacé antagoniste des récepteurs μ et agoniste des récepteurs κ. On ne doit pas l'associer à la morphine (agoniste plein).

Agoniste inverse *(inverse agonist)*

Médicament dont l'activité intrinsèque (voir ce terme) est inférieure à 0.

Agoniste partiel *(partial agonist)*

Médicament agoniste à activité intrinsèque (AI) est compris entre 0 et 1 par comparaison à l'agoniste plein (c'est-à-dire l'agoniste ayant une AI = 1) agissant sur un même récepteur. Généralement, l'agoniste plein est le neurotransmetteur endogène.

Exemple : la buprénorphine (Temgesic°, Subutex°) est un agoniste partiel des récepteurs opiacés de type mu (les agonistes de référence AI = 1 sont ici les endomorphines et la morphine).

Agoniste plein *(full agonist)*

Médicament agoniste à activité intrinsèque égale à 1

Exemples : morphine (pour le récepteur opiacé m, noradrénaline (pour le récepteur alpha), isoprénaline (pour le récepteur béta)…

Aire sous la courbe (ASC) *(Area Under the Curve, AUC)*

Intégrale de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps défini.

En pratique, on utilise l'approximation : ASC = Σ [C] xΔ t.

avec [C] : concentration mesurée et Δ t : intervalle de temps entre 2 mesures.

L'ASC s'exprime en µg x h x ml^{-1} ou mg x h x l^{-1}. L'ASC permet la mesure de la *biodisponibilité* du médicament (voir ce terme).

Ajustement *(adjustment)*

Ensemble des procédures utilisées au cours des études comparatives, essais cliniques, études de cohorte, exposé/non exposé, études cas-témoin…, ayant pour objectif d'éliminer l'effet de certaines variables, considérées comme parasites, dans l'étude la relation entre le médicament étudié et un critère de jugement.

L'ajustement s'effectue *après le recueil des données*. On ajustera, par exemple, sur l'âge, le sexe… A ne pas confondre avec appariement (voir ce terme) qui s'effectue au moment de l'inclusion.

Alcaloïdes *(alcaloids)*

Bases faibles de structure complexe et d'origine végétale.

Les alcaloïdes sont insolubles dans l'eau mais leurs sels sont hydrosolubles.

Aléa thérapeutique

Ensemble des risques imprévisibles, et donc *a priori* non évitables lors de la mise en œuvre d'une stratégie thérapeutique correcte.

En matière de médicament, l'aléa thérapeutique fait référence aux effets indésirables *inattendus* (voir ce terme) pouvant survenir dans le contexte d'une prescription et d'une utilisation conformes aux recommandations en vigueur et aux données actuelles de la science (voir ce terme).

Aléatoire *(random)*

Qui obéit aux lois du hasard et donc ne dépend pas systématiquement d'une intervention.

Dans un essai clinique (voir ce terme), on parle d'attribution aléatoire des traitements lorsqu'on effectue un tirage au sort pour déterminer le groupe dans lequel le sujet va être inclus.

Alerte

Information dont le contenu présente un caractère de gravité potentiel ou avéré tel qu'il nécessite la mise en œuvre, en urgence, d'actions correctives ou préventives.

Alicament *(nutraceutic)*

Contraction des mots " aliment " et " médicament " ou de " nutriment " et " pharmaceutique ". Aliment porteur d'une allégation santé. Voir : Produit " bénéfique pour la santé ".

Une allégation est une mention qui affirme, suggère ou implique des caractéristiques nutritionnelles particulières. Une allégation santé établit un lien explicite entre l'alicament (ou un des composants de l'aliment) et la santé ou une modification d'un paramètre biologique sans faire référence à la maladie en France. Les alicaments ne sont pas des médicaments.

AMM *(New Drug Application : NDA)*

Voir Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

1 – Procédures communautaires : AMM centralisée et par reconnaissance mutuelle.

2 – Procédure nationale : AMM nationale

Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

Apport relatif (en comparaison de ce qui est déjà disponible) d'un *nouveau* médicament pour le traitement d'un symptôme ou d'une maladie donnée.

L'ASMR est déterminé, après l'AMM, par la Commission de Transparence dépendant de la Haute Autorité de Santé (HAS). La valeur de l'ASMR repose sur un jugement qualitatif et quantitatif par essence *comparatif* et évolutif.

Cette quantification fait appel à un score en 5 niveaux :

- *niveau 1* : progrès thérapeutique *majeur* ;
- *niveau 2* : amélioration *importante* en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables ;
- *niveau 3* : amélioration *modeste* en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables ;
- *niveau 4* : amélioration *mineure* en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables ;
- *niveau 5* : *absence* d'amélioration ;

L'appréciation de l'ASMR intègre plusieurs paramètres comme la gravité de la maladie traitée, l'existence ou non d'alternatives thérapeutiques dans cette indication, le rapport bénéfice/risque du médicament, place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

Dans certains cas, la Commission de Transparence peut attribuer à une spécialité un « partage d'ASMR » avec une autre spécialité pour laquelle elle a rendu un avis datant de moins de 3 ans dans la même indication et lorsque la concomitance des développements cliniques n'a pas permis de comparaison directe. Une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) en termes de meilleure observance ne peut pas être attribuée en l'absence de démonstration probante dans le dossier déposé par la firme. L'ASMR permet au Comité Economique des Produits de Santé (voir ce terme) de fixer le prix des médicaments.

A ne pas confondre avec le SMR (Service Médical Rendu) (voir ce terme).

Le Visiteur Médical doit *obligatoirement* remettre l'avis de la Commission de Transparence et l'ASMR au médecin lors de la prescription d'un médicament.

Les avis de l'ASMR sont disponibles sur le site de l'HAS : http://www.has-sante.fr

Ampoules buvables

Forme pharmaceutique constituée d'un récipient de verre, cylindrique, obligatoirement de couleur *jaune*, fermé aux deux bouts " en pointe ", d'un volume habituellement compris entre 5 et 20 ml, contenant une dose unitaire d'un médicament.

Ampoules injectables

Récipients entièrement en verre non coloré, à parois minces, dont le contenu est prélevé après rupture en une seule fois.

Les ampoules contiennent une faible quantité d'une préparation injectable. Elles sont le plus souvent autocassables, ce qui évite le recours à une lime. Il en existe deux modèles : " deux pointes " aux deux extrémités effilées et " bouteille " à fond plat.

Analyse en intention de traiter (ITT) *(intention to treat analysis)*

Ce type d'analyse prend en compte non seulement les patients ayant arrêté leur traitement (qu'elle qu'en soit la raison) mais aussi les perdus de vue.

Il s'agit d'une procédure d'analyse correspondant à la vie réelle puisque l'on prend en compte tous les malades jusqu'à la fin de la période de surveillance prévue même si leur traitement a été arrêté (pour n'importe quelle raison). Ce que l'on compare, c'est l'intention de traiter avec un médicament A et l'intention de traiter avec un médicament B.

S'oppose à *analyse en per protocole* (voir ce terme).

L'analyse en ITT est fortement recommandée pour les essais de supériorité (voir ce terme).

Analyse intermédiaire *(intermediate analysis)*

Analyse réalisée avant la fin d'un essai clinique pour s'assurer de l'absence (ou de l'existence) de différence majeure dans l'efficacité ou les effets indésirables de l'un ou l'autre des bras de l'étude.

La comparaison répétée de l'efficacité de 2 médicaments par des tests statistiques successifs accroît le risque de conclure à tort à la supériorité de l'un par rapport à l'autre.

En cas de différence importante (excès de mortalité dans l'un des deux groupes par exemple ou efficacité très supérieure dans l'un des deux groupes), l'essai sera prématurément arrêté.

Analyse en per protocole *(per protocol analysis)*

Seuls les malades ayant suivi correctement et complètement le protocole d'étude font l'objet de l'analyse finale de l'essai.

Cette analyse en sélectionnant *a posteriori certains patients*, crée un *biais* (voir ce terme) majeur d'interprétation surestimant l'effet favorable du médicament testé. Les essais utilisant cette analyse conduisent donc à des conclusions fausses ! Il ne faut retenir que les essais de supériorité (voir ce terme) avec *analyse en intention de traiter* (voir ce terme). Par contre, L'analyse en per protocole est fortement recommandée pour les essais de non infériorité ou d'équivalence (voir ces termes).

Analyse en sous-groupes *(sub-group analysis)*

Opération consistant à refaire l'analyse des données d'un essai clinique en découpant l'échantillon de l'essai en groupes plus petits définis selon une ou plusieurs caractéristiques.

Une analyse en sous-groupes ne peut avoir de valeur que si elle a été *préalablement* prévue lors de la rédaction du protocole (et si la puissance est suffisante). Sinon, comme c'est trop souvent le cas, cette analyse ne permet aucune conclusion. Une telle analyse peut, par exemple, définir les patients répondeurs (ou non répondeurs) et/ou vérifier des hypothèses physiopathologiques.

Annexe I

Voir Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

ANSM

Voir Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

Antabuse *(antabuse)*

Terme déposé et utilisé dans les pays anglo-saxons pour nommer le disulfirame, médicament commercialisé en France sous le nom d'Esperal°.

On parle d'effet antabuse correspondant à une vasodilatation gênante provoquée lors de l'association du disulfirame avec les boissons alcoolisées. L'effet antabuse s'utilise à but thérapeutique dans les cures de désintoxication éthylique (cures de dégoût).

Antagonisme *(antagonism)*

On parle d'antagonisme entre deux médicaments A et B lorsque l'effet de l'association est inférieur à celui du plus actif des composants utilisé seul.

Exemple : E (A + B) < E (A) si A est le plus actif.

Exemples : acétylcholine + atropine, adrénaline + propranolol.

Antagonisme physiologique (ou fonctionnel)

Se dit de substances (physiologiques ou pharmacologiques) qui ont des effets opposés sur un effecteur, en agissant sur deux populations différentes de récepteurs (ou selon deux mécanismes différents).

Exemple : atropine (tachycardisant) et propranolol (bradycardisant).

Antagonisme irréversible *(irreversible antagonism)*

Liaison covalente irréversible d'un médicament (agoniste ou antagoniste) avec le récepteur.

Antagoniste *(antagonist)*

Substance qui se fixe sur le récepteur, dont l'activité intrinsèque est égale à 0 et qui empêche ou déplace la fixation de l'agoniste et réduit ou supprime son action

Exemple : les antihistaminiques de type anti-H1, qui se fixent sur les récepteurs à l'histamine, inhibant ainsi l'action de l'histamine endogène.

La pA2 est le logarithme négatif de la concentration molaire de l'antagonisme qui oblige à doubler la concentration de l'agoniste pour obtenir le même effet.

Antagoniste compétitif *(competitive antagonist)*

Médicament doué d'affinité mais dépourvu d'action pour un récepteur donné.

Un antagoniste compétitif est susceptible d'empêcher l'effet d'un agoniste pour le même récepteur mais cet effet peut être levé en le déplaçant par des doses croissantes d'agoniste (un agoniste partiel se comporte vis-à-vis d'un agoniste plein comme un antagoniste compétitif).

Antagoniste non compétitif *(non competitive antagonist)*

a) Médicament susceptible d'empêcher ou de diminuer l'action d'un agoniste sans se fixer sur le récepteur de celui-ci ; b) substance susceptible de se fixer de manière irréversible sur un récepteur et d'empêcher ainsi l'action des agonistes (quelle que soit la dose à laquelle ceux-ci sont utilisés).

Antenne Médicale de Prévention du Dopage (AMPD)

Structures hospitalières officielles existant depuis les années 2000 dans chaque région, les AMPD doivent :

- Répondre aux questions des sportif(ve)s et de leur entourage
  - Accueillir les sportif(ve)s, licencié(e)s ou non dans une fédération sportive purgeant une sanction disciplinaire de dopage (entretien anonyme, gratuit et confidentiel).
  - Collaborer avec les différentes structures régionales dans la création d'un réseau de formation sur le dopage et les conduites dopantes
- Assurer une mission d'enseignement, formation et information sur le dopage.

La liste des différentes AMPD régionales (ainsi que celle des produits dopants interdits en compétition) se trouve dans les premières pages du Vidal.

Anticholinergique *(anticholinergic)*

Qui s'oppose aux effets de l'acétylcholine sur ses *deux* types de récepteurs nicotiniques (N) et muscariniques (M).

En fait, il n'existe pas de médicament « anticholinergique », c'est-à-dire antagoniste à la fois des récepteurs N et M : on doit utiliser le terme d'atropinique (voir ce terme) ou d'anti muscarinique.

Anti-métabolite *(anti-metabolite)*

Médicament proche du substrat d'une enzyme susceptible d'occuper sa place mais non d'être métabolisée bloquant de ce fait la chaîne métabolique.

Plusieurs médicaments anticancéreux sont des anti-métabolites.

Appariement *(matching)*

Ensemble des procédures permettant de rendre comparable deux (ou plusieurs) groupes de sujets en vue d'étudier l'effet d'un médicament sur un critère de jugement.

Cette technique cherche à neutraliser les facteurs confondants (voir ce terme) éventuels, comme l'âge, le sexe, la catégorie socioprofessionnelle… en choisissant pour chaque individu un ou plusieurs témoins semblables à lui pour ces caractéristiques.

L'appariement s'effectue *a priori*, c'est-à-dire au moment de l'inclusion des patients [à la différence de l'*ajustement* (voir ce terme) qui s'effectue *après* le recueil des données].

Arrêt de Commercialisation

Décision consistant en la cessation temporaire ou définitive de la mise à disposition du public d'un produit de santé.

Assistant de Recherche Clinique (ARC)

Interlocuteur de l'investigateur et travaillant pour le compte du promoteur. Il participe entre autre à l'organisation pratique de l'essai, se charge des aspects administratifs nécessaires à la mise en place de l'étude et vérifie le respect des bonnes pratiques cliniques et de laboratoire. Il assure le contrôle qualité des données.

ATC (classification Anatomique, Thérapeutique, Chimique)

La classification ATC est une classification hiérarchisée des médicaments selon leur organe cible (A, niveau 1), leur classe pharmacologique (T, niveau 2) et enfin leur structure chimique (C, niveau 3°. Ainsi, à chaque médicament correspond un code complet à 7 caractères, permettant d'identifier de façon unique et universelle chaque médicament. Par ailleurs, pour chaque médicament ayant un code ATC à 7 caractères, une dose journalière standard définie est proposée sous forme de DDD (Defined Daily Dose) (voir ce terme).

La classification ATC est établie, gérée et actualisée par l'OMS.

Attrition (biais d'attrition)

Littéralement, l'attrition est la diminution quantitative de personnes ou d'objet (dans le domaine du marketing, il s'agit d'érosion, de pertes de clients ou d'abonnés).

En Pharmacologie Clinique, on parle de biais d'attrition lorsque certains patients tirés au sort dans un essai clinique comparatif sont écartés de l'analyse (parce qu'ils sont perdus de vue ou l'objet de données manquantes). Le biais d'attrition peut concerner aussi les études pharmacoépidémiologiques.

Ces patients sont susceptibles au moment de l'analyse, de modifier l'homogénéité (des groupes) assurée par le tirage au sort et l'insu. On pallie ce type de biais par l'analyse en intention de traiter (voir ce terme).

Atropinique *(atropinic)*

Qui est en rapport avec l'atropine.

En pratique, on confond souvent effet « anticholinergique » et effet « atropinique », qui ne sont pas synonymes sur le plan pharmacodynamique. En effet, l'acétylcholine agit sur deux types de récepteurs : les récepteurs nicotiniques (N) et les récepteurs muscariniques (M). L'atropine est un antagoniste des récepteurs muscariniques, mais elle n'antagonise pas les effets de l'acétylcholine au niveau des récepteurs nicotiniques. Il convient donc d'utiliser le terme « effet atropinique » et non le mot « anticholinergique » lorsqu'on évoque, par exemple, les effets latéraux (voir ce terme) des antihistaminiques H1 ou des antidépresseurs imipraminiques.

Automédication *(self-medication)*

Recours, dans une intention de soin, à un (ou plusieurs) médicament(s) sans l'aide d'un médecin (ou encore pour certains médicaments d'un dentiste ou d'une sage-femme).

Si l'automédication peut contribuer à réduire les dépenses des organismes de l'Assurance Maladie qui ne remboursent que les produits prescrits, elle présente aussi plusieurs dangers :

- apparition d'effets indésirables non maîtrisés ;
- développement d'interactions médicamenteuses avec des médicaments prescrits ;
- évolution d'une maladie grave non diagnostiquée (et rendue difficilement diagnosticable du fait du masquage possible du symptôme par la prise d'un produit) ;
- enfin, développement possible d'une pharmacodépendance. Les médicaments les plus concernés par l'automédication sont par ordre décroissant les pneumotropes, antalgiques, médicaments des voies digestives, de l'appareil cutané, les vitamines, les veinotoniques, l'hygiène buccale et l'ophtalmologie.

La définition de l'automédication exclue les utilisations abusives ou détournées dans un but toxicomanogène ou d'intoxication volontaire.

Autorécepteur

Récepteur pré synaptique (voir ce terme) du neuromédiateur de la synapse.

Autorisation de lieux de recherche biomédicale

Autorisation délivrée par le représentant de l'Etat (ARS) dans la région pour effectuer dans certains lieux bien définis les études de recherche clinique de façon à garantir au mieux la sécurité des sujets se prêtant à cette recherche. Les recherches biomédicales ne peuvent se réaliser « que dans des lieux disposant de moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent.

Ces lieux doivent donc être autorisés lorsqu'il s'agit de recherches réalisées en dehors des lieux de soins, ainsi que dans des services hospitaliers et dans tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé lorsque ces recherches nécessitent des actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité ou lorsque ces recherches sont réalisées sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service a compétence ». L'autorisation de lieux est délivrée pour une période de 5 ans.

Autorisation de Mise sur le Marché, AMM *(new drug application, NDA)*

Autorisation administrative (nationale ou européenne) délivrée à un titulaire responsable de la mise sur le marché d'un médicament après évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité de la spécialité concernée.

En France, cette autorisation est formalisée par l'ampliation d'AMM qui comprend :

- une lettre d'accord signée du Directeur Général de l'Agence du Médicament (Nationale ou Européenne),
- le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP ou annexe I de l'AMM),
- le texte de la notice à l'usage du patient (*package insert*) ou annexe II de l'AMM,
- les informations devant figurer sur l'emballage du conditionnement de la spécialité (annexe III de l'AMM).

Une *extension d'AMM* est l'octroi d'une nouvelle indication thérapeutique à une spécialité pharmaceutique déjà autorisée.

Depuis 1995, *deux procédures européennes de mise sur le marché* coexistent, l'une centralisée, l'autre décentralisée :

- *la procédure centralisée* vise à obtenir le droit de commercialiser un médicament immédiatement et simultanément dans les pays de l'Union Européenne. Le dossier est adressé à l'Agence Européenne du Médicament à Londres (European Medicine Agency EMeA) qui doit statuer pour l'ensemble des pays de l'Union Européenne. La procédure centralisée concerne de façon obligatoire les produits issus des biotechnologies, ceux du Sida, du cancer, des maladies neurodégénératives, du diabète et les médicaments orphelins. Elle est optionnelle les autres médicaments.
- *La procédure décentralisée (ou de reconnaissance mutuelle)* permet la reconnaissance par tous les pays à partir d'une AMM déterminée par un pays de la communauté (état « rapporteur »). En cas de décision positive, l'Etat rapporteur transmet à l'Agence Européenne du Médicament une copie de l'AMM. Chacun des Etats concernés doit alors reconnaître l'AMM initiale.

Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

Acte administratif permettant l'utilisation en France de certains médicaments dépourvus d'AMM quand ils paraissent indispensables à la prise en charge de maladies graves sans alternative thérapeutique.

Les ATU sont délivrées par l'ANSM (voir ce terme). On distingue des *ATU de cohorte* [(pour des médicaments compassionnels ou orphelins (voir ce terme)] et des *ATU individuelles (nominatives* pour un malade). La poursuite de l'évaluation conduira ultérieurement à l'octroi d'une AMM.

Ne pas confondre avec Autorisation d'Usage à des fins Thérapeutiques (AUT) (voir ce terme) utilisé en Médecine du Sport.

Autorisation d'Usage à des fins Thérapeutiques (AUT) *(TUE :Therapeutic Use Exemption)*

En matière de dopage, l'AUT permet à tout sportif l'utilisation thérapeutique de substances interdites, dans le cadre de prescriptions médicales justifiées.

Elle est délivrée par l'AFLD (Agence Française de Lutte contre le Dopage, voir ce terme). Les demandes relatives à un traitement n'impliquant que des glucocorticoïdes par voie non systémique relèvent, depuis janvier 2009, d'un nouveau régime, celui de la déclaration d'usage.Ne pas confondre avec ATU Autorisation Temporaire d'Utilisation (voir ce terme).

Aveugle *(blind)*

Traduction littérale du terme anglais *blind* à laquelle on doit préférer le terme d'insu.

Il est donc incorrect de parler de " simple aveugle ", de " double aveugle ", de " triple aveugle " ou de " levée d'aveugle ". On doit utiliser le terme " simple insu ", " double insu ", " triple insu " ou " levée d'insu

B

Bénéfice thérapeutique *(therapeutic benefit)*

Amélioration mesurable de l'état de santé ou de bien-être d'un sujet ou d'une population en rapport avec l'utilisation d'un traitement, médicamenteux ou non.

Cette amélioration peut être immédiate ou retardée, transitoire ou définitive, mais doit être pertinente en termes d'efficacité (diminution de la mortalité, de la morbidité, amélioration de la qualité de vie, etc.) (voir ce terme).

Biais *(bias)*

Erreur de raisonnement ou de procédure amenant à une représentation faussée de la réalité.

Au sens strict, un biais revêt un caractère systématique et altère l'estimation dans un sens donné (synonyme : erreur systématique, *systematic error*). Le biais diffère donc de l'erreur aléatoire (*random error*) qui aboutit à une perte de précision de l'estimation mais non à sa déviation systématique dans un sens donné.

Il existe trois grands types de biais :

- **biais de confusion** *(confounding bias)* : erreurs survenant lorsque la mesure de la relation entre le médicament et le critère de jugement (effet du médicament) est modifiée par un facteur, appelé facteur de confusion, lié à la fois au facteur étudié et au critère de jugement. Un exemple de biais de confusion peut être donné par l'observation dans les années 80 d'une forte association entre la prise de contraceptifs oraux et le risque de mélanome malin. Il est apparu par la suite que les femmes qui utilisaient des contraceptifs oraux s'exposaient d'avantage au soleil que les non-utilisatrices. L'ajustement sur le temps d'exposition solaire a réduit de manière importante la valeur du rapport de cote *(odds ratio)* quantifiant la force de l'association entre mélanome malin et contraceptif oral. L'exposition au soleil, associée à la fois à la probabilité de prise d'un contraceptif oral et de survenue d'un mélanome malin, agissait dans cette étude en tant que facteur de confusion.
- **biais de sélection** *(selection bias)* : lié au choix des sujets de l'étude. Ce biais découle des procédures adoptées pour constituer l'échantillon de sujets : elles peuvent conduire à la sélection de sujets non représentatifs de l'ensemble de la population étudiée (à laquelle on souhaite extrapoler les résultats), ou de sujets non comparables. Il existe plusieurs types de biais de sélection : biais d'échantillonnage, de survie sélective, d'admission (d'hospitalisation), de volontariat, de notoriété.
- **biais d'information** (synonyme biais de mesure) : erreur systématique entraînée par la mesure ou l'observation incorrecte d'un phénomène. Exemples : biais lié à l'enquêteur : interrogation différente selon l'appartenance du sujet à l'un ou l'autre groupe comparé ; biais de mémorisation : mémorisation d'une exposition différente en fonction du groupe (enquêtes cas-témoins).

Biodisponibilité (F) *(bioavailability)*

Fraction de la dose administrée d'un médicament qui atteint la circulation générale et *Vitesse* à laquelle elle l'atteint

On distingue :

- *la biodisponibilité absolue* **:** caractéristique du médicament, elle se détermine en comparant les taux sanguins après administration par voie intraveineuse et par voie orale.
- *la biodisponibilité relative* : caractéristique de la forme galénique, elle se calcule en comparant les taux sanguins après administration d'une forme orale à tester et d'une forme de référence.

Par définition, la biodisponibilité d'un médicament administré par voie intraveineuse est de 100 %. Après administration per os, la biodisponibilité est identique dans les meilleurs cas, généralement plus faible, parfois nulle (cas d'un médicament non absorbé). La valeur de la biodisponibilité se mesure à partir de l'Aire Sous la Courbe (ASC) (voir ce terme). Par exemple, la biodisponibilité orale d'un médicament se calcule par la formule F orale = (ASC orale / ASC IV) X 100 (ou l'ASC orale est obtenue après administration d'une dose identique à la voie IV de médicament par voie orale).

Lorsque deux formes galéniques d'un même médicament présentent la même biodisponibilité, on dit qu'elles sont *bioéquivalentes*.

Bioéquivalence *(bioequivalence)*

Equivalence des biodisponibilités.

Pour un médicament " générique " (voir ce terme), on ne demande pour l'AMM (voir ce terme) qu'un essai de bioéquivalence [et pas d'essai clinique d'efficacité (voir ce terme)]. Lorsqu'on veut comparer la biodisponibilité d'une forme galénique (ou présentation commerciale) d'un même principe actif à une forme déjà existante, on détermine la biodisponibilité relative de la nouvelle forme par rapport à l'ancienne en comparant le passage systémique des deux formes. La nouvelle forme sera dite bio équivalente à l'ancienne forme si sa biodisponibilité relative ne diffère pas de plus de 20% à 25% par rapport à la forme de référence.

Biosimilaire (Médicament biosimilaire)

Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique (médicament produit à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivant de ceux-ci, comme les vaccins, les facteurs de croissance ou les médicaments dérivés du sang) de référence déjà autorisé

Le principe de biosimilarité s'applique à tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public. Les médicaments biosimilaires sont approuvés par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). L'AMM des médicaments biosimilaires est délivrée sur la base d'une équivalence des résultats cliniques, et non pas uniquement sur une bioéquivalence (voir ce terme) comme pour les génériques classiques.

Biotransformation

Processus de transformation *in vivo* des médicaments, visant à produire des métabolites plus faciles à éliminer.

La biotransformation comprend 2 phases successives : la phase I, qui correspond à une oxidation-hydroxilation et la phase 2 qui correspond à une conjugaison (ne pas confondre ces phases I avec celles des essais cliniques !)

BIP31.fr

Bulletin d'Information de Pharmacologie du Service de Pharmacologie Médicale et Clinique de la Faculté de Médecine de Toulouse à destination des professionnels de santé.

Depuis 2006, BIP31.fr fait partie de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins) réseau international de revues indépendantes d'information et de formation sur le Médicament. L'ensemble des bulletins est sur le site www.bip31.fr

Blister *(blister)*

Alvéole de protection enveloppant les médicaments.

Blockbuster

Médicament permettant de réaliser des bénéfices supérieurs à 1 milliard de Dollars (ou d'Euros).

Jusqu'à ces dernières années, la politique des firmes pharmaceutiques a été centrée sur la découverte des blocs de Blockbusters (comme l'ont été la fluoxétine, l'oméprazole ou la simvastatine…). Les difficultés de mise au point de vrais nouveaux Médicaments ont modifié la politique des firmes qui désormais se contentent de médicaments indiqués dans des pathologies plus réduites (on parle de niches).

Bon usage du médicament

Selon l'OMS, il s'agit de « Prescrire au bon malade (faire un diagnostic avant toute chose) le bon Médicament (c'est-à-dire celui qui a la meilleure efficacité, innocuité, praticité) à la bonne dose (adapter la posologie au cas à traiter) pendant une durée déterminée et à un coût abordable à l'échelle individuelle et collective »

Le bon usage concerne tout aussi bien le prescripteur (respect du résumé des caractéristiques du produit, des références médicales…) que le malade (respect des recommandations orales ou écrites qu'il s'agisse d'un médicament prescrit ou non).

Bonnes Pratiques (Good Practices)

Ensemble d'exigences ou de recommandations s'appliquant à toutes les étapes qui précèdent l'obtention du produit de santé (prélèvement, fabrication ou préparation, …) et à toutes celles relatives à son utilisation (essais cliniques, pharmacovigilance…).

L'application de ces règles doit aboutir à la mise en place d'un système de maitrise et de surveillance de la qualité ayant pour but d'apporter un maximum de garanties au niveau de la sécurité et d'évaluer à tout instant les risques liés aux pratiques et aux produits de santé.

On a donc défini des Bonnes Pratiques Cliniques (voir ce terme), des Bonnes Pratiques de Laboratoire, des Bonnes Pratiques Transfusionnelles, des Bonnes Pratiques de Fabrication (voir ce terme), des Bonnes Pratiques de PharmacoVigilance et des Bonnes Pratiques relatives à la préparation, transformation, conditionnement, conservation, importation, transport ou distribution des produits thérapeutiques annexes.

Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) *(Good Clinical Practices)*

Recommandations définissant les conditions qui permettent de garantir l'exactitude et l'exhaustivité des informations collectées lors d'essais cliniques des médicaments chez l'homme dans l'Union Européenne.

Bonnes Pratiques de Fabrication (*Good Fabrication Practices*)

Recommandations définissant les conditions permettant de garantir la fiabilité et la sécurité de la fabrication des Médicaments.

Bonnes Pratiques de PharmacoVigilance

Recommandations définissant les conditions qui permettent de garantir l'exactitude et l'exhaustivité des informations collectées sur les effets indésirables médicamenteux en France.

Ce texte précise les responsabilités et devoirs de chacun (professionnels de santé, agences, CRPV, patients et leurs associations…) en matière de pharmacovigilance http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf

Brevet *(patent)*

Titre de propriété industriel délivré par une autorité administrative compétente qui confère à son titulaire ou à ses ayants cause un droit exclusif d'exploitation d'une invention.

En France, les brevets délivrés par le Directeur de l'Institut National de la Propriété Industrielle ont une durée de *vingt ans* à compter du jour du dépôt de la demande du Code de la Propriété Intellectuelle. A expiration du brevet, l'invention " tombe dans le domaine public " et peut donc être exploitée par tout tiers différent du titulaire du brevet [(par exemple sous forme de " génériques (voir ce terme)]

C

Cachet *(cachet)*

Forme pharmaceutique constituée par deux cupules de pain azyme de forme ronde, soit plates sur leurs bords et concaves dans leur partie centrale, soudées par compression, soit cylindriques et s'emboîtant l'une dans l'autre.

Les cachets servaient à l'administration par voie orale de doses unitaires de poudre active. Ils ne sont plus utilisés. Dans le langage courant, " cachet " est souvent employé comme synonyme de " comprimé " ou de toute autre forme solide orale (un cachet d'aspirine).

Cancérogenèse *(cancerogenesis)*

Etude de l'ensemble des mécanismes responsables du développement des cancers. En pharmacologie, les études de cancérogenèse recherchent chez l'animal ou sur des cultures cellulaires le potentiel d'induction de tumeur par un médicament.

Le terme d'*oncogenèse* serait mieux approprié, puisqu'il s'agit de connaître si le produit provoque ou favorise l'apparition de tumeurs.

Capsule et perle

Les capsules sont des globules creux, ovoïdes ou cylindriques, contenant une dose unitaire d'un principe actif liquide ou pâteux. Les perles sont des capsules sphériques (formes pharmaceutiques).

Capture *(uptake)*

Mécanisme de transport actif par lequel un neuromédiateur passe de la fente synaptique à l'intérieur d'un neurone.

Il s'agit de *recapture* lorsque le neurone en cause est celui qui est responsable de la sécrétion du neuromédiateur.

Cas-témoins *(case-control, case-control design)*

Voir étude cas-témoin.

Cataplasmes et sinapismes

Les cataplasmes sont constitués par une pâte obtenue en additionnant d'eau chaude de la fécule ou des mucilages (farine de lin) contenant ou non des topiques révulsifs (moutarde), placée entre deux gazes ou deux toiles. Les sinapismes sont des feuilles de papier fort recouvertes d'une couche de farine de moutarde rendue adhérente par une colle.

Causalité *(causality)*

Etude du lien étiologique entre une exposition (par exemple la prise d'un médicament) et la survenue d'un événement (désirable ou indésirable).

L'analyse de causalité (analyse étiologique) peut être abordée à l'échelon d'un individu ce qui renvoie à la problématique de l'imputabilité (" le médicament étudié est-il la cause de l'événement constaté chez ce malade ? ") ou à l'échelon d'une population : (" le médicament étudié est-il associé au risque de survenue d'un événement donné ? ").

Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)

Structures régionales placées auprès des Services de Pharmacologie et chargées du suivi et de l'évaluation des produits licites ou illicites donnant lieu à pharmacodépendance.

Les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'AddictoVigilance sont chargés :

" 1° de recueillir et d'évaluer des données cliniques concernant les cas constatés de pharmacodépendance et d'abus de substances, plantes, médicaments ou autres produits ;

2° de recueillir les éléments nécessaires à l'évaluation du risque de pharmacodépendance et d'abus de ces substances, plantes, médicaments et autres produits auprès des professionnels de santé ou de tout autre professionnel concerné, des centres spécialisés de soins aux toxicomanes et des établissements de santé, notamment auprès des Centres Anti-poisons, des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et des Services d'Urgences ;

3° de contribuer au développement de l'information sur le risque de pharmacodépendance et d'abus de ces substances, plantes, médicaments ou autres produits, notamment en renseignant les différents professionnels concernés et en participant à l'information ;

4° de contribuer à la recherche sur le risque de pharmacodépendance et d'abus de ces substances, plantes, médicaments ou autres produits ;

5° de conduire les enquêtes et travaux demandés par le Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ;

6° de remplir auprès des établissements de santé et notamment de leurs instances consultatives spécialisées une mission d'expertise et de conseil ".

Les Centres d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances reçoivent les déclarations *obligatoires* des cas de pharmacodépendance *graves* ou d'abus *graves*.

" Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ayant constaté un cas de pharmacodépendance *grave* ou d'abus *grave* d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R.5219-2, en fait la déclaration *immédiate* au *Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances* sur le territoire duquel le cas a été constaté.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, le déclare aussitôt au Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances sur le territoire duquel ce cas a été constaté.

Tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas, peut également en informer le Centred'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances sur le territoire duquel ce cas a été constaté " (article. 5219-13).

Les coordonnées des CEIP-A sont présentées dans les premières pages non numérotées du dictionnaire Vidal

Centres d'Investigation Clinique (CIC)

Structure mixte Inserm/ CHU spécifiquement créée pour concevoir et réaliser des projets de recherche clinique.

Les CIC mettent à la disposition des investigateurs, outre leurs compétences méthodologiques, des locaux et un personnel dédiés aux explorations en ambulatoire ou en hospitalisation de jour ou de nuit (une salle de consultation, un poste infirmier, un local technique et un secrétariat, …°). Ils assurent le soutien logistique à la recherche clinique dans le cadre d'un site hospitalier. Ils permettent au sujet sain ou malade qui se prête à des recherches biomédicales d'avoir toutes les garanties d'accueil et de sécurité. Les CIC sont garants du respect de l'éthique ainsi que des bonnes pratiques cliniques et de laboratoire. Parmi leurs activités, les CIC peuvent réaliser des essais cliniques dans le cadre du développement des médicaments (phases I, II ou III), des études de physiopathologie ou cognitives ainsi que des études translationnelles. Ils peuvent également assurer et la coordination de programmes de recherche institutionnels nationaux. Ils sont évalués tous les 4 ans par leurs tutelles.

Centres Régionaux de PharmacoVigilance (CRPV)

Organismes placés auprès d'un Service de Pharmacologie ayant pour mission dans un secteur géographique déterminé,
1° de recueillir les déclarations d'effets indésirables,
2° de procéder à des enquêtes de pharmacovigilance et de pharmacoépidémiologie,
3° d'effectuer des recherches en pharmacovigilance et de pharmacoépidémiologie et
4° de constituer un Centre de Renseignement sur le Médicament. (article R.5144-19).

Les CRPV reçoivent les déclarations *obligatoires* d'effets indésirables *graves* ou *inattendus* des médicaments. La liste et les coordonnées des Centre Régionaux de Pharmacovigilance sont présentées dans les premières pages du dictionnaire Vidal.
En pratique, pour les professionnels de santé comme popur les patients, les CRPV fonctionnent comme des *Unités de Diagnostic et de Prise en Charge du Risque Médicamenteux et de la Iatrogénie Médicamenteuse.*

CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use)*

Le Comité des médicaments à usage humain est un comité de l'Agence européenne des médicaments (EMA, voir ce terme). Il se compose d'un président, d'un représentant (et d'un suppléant) de chacune des autorités nationales compétentes de tous les états membres de l'Union Européenne ainsi que de celles de l'Islande et de la Norvège, et jusqu'à 5 membres cooptés (experts *ad hoc* sur un sujet particulier). Il se réunit tous les mois au siège de l'EMA.

Le CHMP évalue les demandes relatives aux médicaments dans le cadre des procédures centralisées d'autorisation communautaire de mise sur le marché.

Chronopharmacologie *(chronopharmacology)*

Etude de la variation des effets (chronopharmacodynamie) ou du métabolisme (chronopharmacocinétique) des médicaments en fonction du moment de leur administration, notamment au cours du nycthémère.

L'efficacité d'un médicament peut ainsi se révéler meilleure si celui-ci est administré ou pris à un moment précis de la journée ou de la nuit. La prise en compte des données de la chronopharmacologie permet, notamment en cancérologie, d'optimiser le rapport bénéfice/risque de certains médicaments.

Cinétique linéaire

Modèle pharmacocinétique dans lequel la vitesse d'élimination du médicament est proportionnelle à sa concentration.

On parle encore de cinétique de premier ordre. Lors d'un processus de premier ordre, la demi-vie est constante et ne dépend pas de la dose administrée. La cinétique linéaire est le modèle le plus fréquemment retrouvé avec les médicaments.

Cinétique non linéaire

Si un médicament subit un phénomène de saturation lié à son métabolisme, les mécanismes responsables sont d'ordre 0 : la vitesse d'élimination du médicament est *constante au-dessus d'une certaine concentration.*

On parle encore de cinétique " saturable " ou " dose-dépendante ". Exemple : alcool, phénytoïne (Dihydan°).

Cinétique plasmatique

Evolution des concentrations plasmatiques d'un médicament en fonction du temps.

Clairance plasmatique *(plasma clearance)*

Volume plasmatique totalement épuré d'une substance par unité de temps.

Elle s'exprime en mL/kg/min et mesure la capacité de l'organisme à éliminer un médicament. Elle est la somme des différentes clairances (clairance hépatique, rénale…). Plus un médicament présente une clairance plasmatique élevée, plus sa demi-vie est brève.

Classe pharmacologique *(pharmacological class)*

Ensemble des médicaments ayant la même cible et la même propriété pharmacodynamique principale.

Exemples : anticalciques, bêta-bloquants, antihistaminiques H2, bêta-stimulants, corticoïdes…
A différencier de classe thérapeutique (voir ce terme).

Classe thérapeutique *(therapeutic class)*

Ensemble des médicaments à même visée thérapeutique.

Exemples : antihypertenseurs, antiulcéreux, antiasthmatiques…
A différencier de classe pharmacologique (voir ce terme).

Classification ATC

Voir ATC.

Cmax

Concentration plasmatique maximale d'un médicament après son administration (voir Concentration maximale).

Code ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Code)

Code permettant de classer les principes actifs des médicaments en fonction de leur organe cible (Anatomique) et de leurs propriétés chimiques et pharmacologiques.

Le Code ATC est établi, géré et actualisé par l'OMS. Voir aussi ATC.

Cochrane

*La base de données Cochrane (*Cochrane Library) est une collection des données factuelles *(evidence based)* concernant les effets *validés* des pratiques thérapeutiques (médicaments et autres) sur la santé.

L'objectif est d'aider les professionnels de santé à prendre les meilleures décisions en s'appuyant sur les preuves validées (démontrés lors des essais cliniques). Il s'agit donc d'une des références de base pour la pratique médicale.

Cockroft (Formule de Cockroft et Gault)

Utilisée pour mesurer la fonction rénale : Clairance de la Créatinine (ml / min) = [140 – âge (années) X poids (kg) X A] / créatininémie (micromol / l) avec A = 1.23 chez l'homme et 1,04 chez la femme.

La formule de Cockroft ne s'applique pas chez les enfants, les sujets obèses, les femmes enceintes, les cirrhotiques, les sujets de plus de 65 ans et encore au cours de toute pathologie aigue. On lui préfère alors la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), plus complexe : Clairance de la Créatinine (ml / min) = K X 170 X Cr $^{-0,999}$ X âge $^{-0,176}$ X U $^{-0,170}$ X Albumine 0,318 avec K = 1 chez l'homme et 0,762 chez la femme, Cr = créatinémie en mg / dl, U = l'urémie en mg / dl. L'albumine s'exprime en g / dl. Il convient de multiplier par 1,18 pour les afro-américains.

Pour les médicaments, les recommandations utilisent le Cockroft, même pour les sujets âgés.

Code Mondial Antidopage *(World Anti-Doping Code)*

Document de base offrant un cadre aux pratiques, règles et règlements antidopage des organisations sportives et des autorités publiques.

Cohorte *(cohort)*

Voir étude de cohorte.

Collutoire

Préparations destinées à être appliquées sur les gencives et les parois internes de la cavité buccale.

Collyre *(eye-wash)*

Soluté ou suspension dans l'eau (ou l'huile) destiné à être instillé dans le cul de sac conjonctival.

Les collyres doivent être isotoniques aux larmes, neutres et stériles. Ils sont habituellement présentés en flacon multi doses d'un volume de quelques millilitres et d'une durée d'utilisation limitée en raison du risque de contamination microbienne après ouverture. Pour cette raison, ils peuvent contenir un conservateur qui peut être à l'origine de rares allergies. Les collyres sont aussi maintenant présentés sous forme de doses unitaires (uni doses = ophtadoses) sans conservateur.

Colorants

Excipients, substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange (poudres) ou à identifier le médicament fini.

Comité de Protection des Personnes (CPP)

Autorité régionale administrative indépendante dotée de la personnalité juridique rendant un avis *obligatoire* sur les conditions de validité d'une recherche biomédicale.

Il est constitué de médecins, pharmaciens, spécialistes de méthodologie des essais cliniques, infirmiers, juristes, psychologues et moralistes. Les CPP ont pour rôle d'examiner le protocole et les documents afférents soumis par le promoteur d'un essai ou d'une recherche, notamment en ce qui concerne :

- le caractère acceptable de la recherche au vu de son intérêt scientifique,
- les dispositions prises pour minimiser les contraintes et les risques induits,
- l'information donnée à la personne en vue de l'obtention de son consentement éclairé.

Comité Economique des Produits de Santé

Organisme administratif fixant le prix des médicaments remboursables et compétent en matière de conventions entre l'Etat et les industries pharmaceutiques.

Le Comité Economique du Médicament est une structure indépendante de l'ANSM (voir ce terme), directement sous l'autorité du Ministère de la Santé. Elle fixe le pourcentage de remboursement des médicaments en fonction du niveau d'ASMR (voir ce terme).

Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)*

Instance scientifique, composée de repré-sentants des Etats Membres de l'Union Européenne, qui relèvent de l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA). Ce comité est chargé de donner un avis scientifique sur les dossiers soumis à l'Agence Européenne et de faciliter l'adoption par les Etats Membres de recommandations communes en ce qui concerne l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et l'évaluation du risque des médicaments (pharmacovigilance).

Organisme technique consultatif de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

Comité Technique de Pharmacodépendance-AddictoVigilance (*Pharmacodependence-Addictovigilance Technical Committee).*

Groupe de travail de l'ANSM (voir ce terme) chargé de coordonner et évaluer le recueil des données sur les risques et abus des médicaments et substances stupéfiantes, coordonner, recenser et évaluer les enquêtes et travaux de PharmacoDépendance-AddictoVigilance, en vu du classement des stupéfiants et psychotropes.

Il est composé des représentants des autorités de santé et des organismes de recherche (ANSM, Direction Générale de la Santé, Direction des Hôpitaux et de l'Organisation des Soins, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) et des responsables des Centres Régionaux de PharmacoDépendance et d'AddictoVigilance (CEIP-A).

Comité Technique de Pharmacovigilance (*Pharmacovigilance Technical Committee).*

Groupe de travail de l'ANSM (voir ce terme) chargé de coordonner et évaluer le recueil des données sur les effets indésirables des médicaments, coordonner, recenser et évaluer les enquêtes et travaux de PharmacoVigilance.

Il est composé des représentants des autorités de santé (ANSM, Direction Générale de la Santé, Direction des Hôpitaux et de l'Organisation des Soins) et des organismes de recherche (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) et des responsables des 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).

Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice risque des produits de santé (à l'ANSM)

Commission consultative créée en 2012 à l'occasion de la mise en place de l'ANSM (voir ce terme). La commission peut être consultée par le directeur général chaque fois que l'instruction d'un dossier nécessite un avis collégial complémentaire à l'évaluation interne sur une question concernant notamment :

- certaines demandes d'autorisation de recherches biomédicales présentant une spécificité du fait de leur caractère innovant ou d'un enjeu particulier pour la santé publique
- des demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohortes (ATU) mentionnées au 1° de l'article L.5121-12 du code de la santé publique
- des recommandations temporaires d'utilisation de médicaments (RTU) mentionnées à l'article L.5121-12-1
- des demandes d'AMM concernant des nouvelles substances actives, ou des modifications substantielles d'indications qu'elles soient en procédures centralisées, reconnaissance mutuelle ou décentralisée. Pour ces demandes, la commission serait saisie pour un avis, avant la mise sur le marché sur le territoire français, sur les conditions de prescription et de délivrance (ces conditions étant définies au niveau national pour chaque Etat membre)
- l'élaboration de certains plans de gestion de risque de médicaments accompagnant l'autorisation de mise sur le marché, à l'exception de ceux portant sur les médicaments psychoactifs.

Commission de suivi du rapport bénéfice risque des produits de santé (à l'ANSM)

Commission consultative créée en 2012 à l'occasion de la mise en place de l'ANSM (voir ce terme). La commission peut être consultée par le directeur général chaque fois que l'instruction d'un dossier nécessite un avis collégial complémentaire à une évaluation interne sur une question concernant :

- une réévaluation du rapport bénéfice/risque de médicaments et autres produits de santé
- des modifications substantielles des autorisations de mises sur le marché des médicaments notamment sur les rubriques de sécurité figurant dans les résumés des caractéristiques des produits
- des informations recueillies dans le cadre des vigilances et de la surveillance des produits de santé
- des modifications des conditions de prescription et de délivrance produits de santé
- l'élaboration ou la mise à jour de certains plans de gestion des risques de médicaments déjà autorisés, à l'exception de ceux portant sur les médicaments psychoactifs
- la surveillance et le contrôle de certains dispositifs médicaux
- certains arrêts de commercialisation

Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes

Commission consultative siégeant auprès de l'ANSM (voir ce terme) de Santé ayant pour missions :

" 1° d'évaluer le risque de pharmacodépendance et d'abus des substances, plantes, médicaments ou autres produits et leur conséquence pour la santé publique ;

2° de proposer au Ministre chargé de la Santé et au Directeur Général de l'ANSM les enquêtes de travaux qu'elle estime utile à l'accomplissement de ces missions ;

3° de donner au Ministre chargé de la Santé et au Général de l'ANSM des avis sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans les domaines de la lutte contre la pharmacodépendance ou l'abus, ainsi que sur toute question que lui soumet le Ministre ou le Directeur Général.

Commission de la Transparence

L'appréciation du rapport bénéfice/risque d'un nouveau médicament, réalisée au cours de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), ne constitue qu'une étape dans l'évaluation du nouveau produit par l'ANSM (voir ce terme). Après la décision de la Commission d'AMM, tout médicament demandant le statut de médicament *remboursable*, doit être étudié par la Commission de Transparence.

La Commission Consultative placée auprès de La Haute Autorité de Santé (HAS) donnant son avis sur l'inscription sur la liste des médicaments remboursables. La Commission de Transparence établit une note d'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu), et le SMR (Service Médical Rendu) (voir ces termes).

La Commission de Transparence édite également les fiches de transparence (voir ce terme). Vous pouvez consulter les avis de la commission de transparence concernant les médicaments sur le site :
www.has-sante.fr/has/transparence/index.htm

Comparaison *(comparison)*

"Action de mettre sur le même plan pour chercher des ressemblances, des différences".

Pour être interprétable, un essai clinique doit être obligatoirement comparatif (versus placebo ou médicament de référence) : "qui dit évaluation dit comparaison !".

Compartiment *(compartment*)

Volume réel (par exemple, volume de sang appelé " premier compartiment ") ou volume fictif (par exemple, ensemble de l'organisme hormis le sang, appelé " deuxième compartiment ") dans lequel le médicament se distribue.

La notion de compartiment permet de modéliser le devenir cinétique d'un médicament. Le compartiment plasmatique est le plus petit de l'organisme.

Compléments alimentaires

« Denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses (…) destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ». *Décret n° 2006-352 du 20 mars 2006, JO du 25 mars 2006.*

La vente des compléments alimentaires ne relève pas du monopole pharmaceutique et ne nécessite pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM, voir ce terme).

Compliance *(compliance)*

Traduction anglaise du mot " observance " fréquemment utilisé de manière abusive en français.

Il est, de même, incorrect, de parler de malade " compliant " ou " non compliant ".

Comprimé *(tablet)*

Forme pharmaceutique solide obtenue par l'agglomération sous pression d'un ou plusieurs principes actifs sous forme de poudre, additionnée ou non d'excipient ou d'autres substances inactives.

Les comprimés sont de forme variable, la plus fréquemment rencontrée étant cylindrique et aplatie, parfois en bâtonnets. Ils permettent d'administrer par voie orale des doses unitaires dans une gamme allant en règle du centigramme au demi-gramme. Ils peuvent être sécables, habituellement en deux, parfois en quatre. Ils peuvent être protégés de l'attaque des sucs gastriques par un enrobage : il s'agit alors de comprimés gastro résistants.

Concentration Efficace 50 (CE 50)

Concentration déterminant 50% de l'effet maximal d'une substance agoniste.

Concentration maximale *(maximal concentration)*

Paramètre pharmacocinétique (Cmax exprimée en ng/L ou mg/L) correspondant à la concentration plasmatique maximale relevée après administration.

Conduite automobile

Depuis 2005 une nouvelle gradation du risque des médicaments vis-à-vis de la conduite a été réalisée à l'ANSM. 3 niveaux ont été définis :

- Niveau 1 : soyez prudents ne pas conduire sans avoir lu la notice.
- Niveau 2 : soyez très prudents ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé.
- Niveau 3 : attention danger : ne pas conduire ; pour la reprise de la conduite demander l'avis d'un médecin.

L'un de ces 3 éléments est systématiquement présenté sur le conditionnement extérieur des médicaments concernés. Le dictionnaire Vidal présente le classement des grandes classes pharmacologiques concernées.

Conduite dopante *(dope behavior)*

Consommation de substance (médicaments, boissons énergisantes…) pour affronter un obstacle réel ou ressenti comme tel par l'usager ou par son entourage, aux fins de performances.

A la différence du dopage (voir ce terme), les conduites dopantes ne concernent pas uniquement les sportifs.

Conflit d'intérêt

Lorsqu'un individu est influencé dans sa décision ou ses choix par ses liens avec l'industrie pharmaceutique (ou toute autre force d'influence.

Ces conflits doivent obligatoirement être déclarés avant toute intervention publique (congrès, prise de parole en public, dans les medias…).

Conjugaison

Union de principe actif (ou d'un métabolite) avec une molécule endogène.

Consentement éclairé *(informed consent)*

« Acceptation libre et formellement exprimée d'une personne en vue de participer à un essai donné. Cette acceptation formelle ne doit être demandée qu'après information de la personne précisant les objectifs, les bénéfices, les risques et les inconvénients potentiels liés à l'essai ; la personne doit également être informée de ses droits et responsabilités, conformément à la version en vigueur de la déclaration d'Helsinki ».

Tout volontaire sain (phase I) ou malade (phases II, III) participant à un essai clinique doit donner son consentement éclairé. Celui-ci doit être recueilli par écrit.

Conservateur

Excipients, substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament.

Contrôle *(control)*

Terme impropre dérivé du mot anglais *control* qui signifie témoin.

Ainsi, on doit parler d'étude cas-témoins et non d'étude cas-contrôles, de groupe témoin ou de groupe de référence et non de groupe contrôle, d'essai clinique avec groupe de référence et non d'essai contrôlé.

On peut aussi employer le terme d'essai comparatif à la place d'essai contrôlé.

Contre-indication *(contre-indication)*

Situation physiologique (grossesse, âge, poids…) ou pathologique (maladie, antécédents…) ou situations d'associations médicamenteuses interdisant l'administration d'ub médicament.

On distingue les contre-indications relatives, où, dans certains cas, la prise du médicament reste possible sous surveillance stricte, et les contre-indications absolues où le médicament ne doit jamais être pris, quel que soit le bénéfice escompté.

Cote *(odds)*

Probabilité de survenue d'un événement divisée par la probabilité de non survenue de cet événement.

Dire que la cote en faveur de tel événement est de 8 signifie que cet événement a 8 fois plus de chances de se produire que de ne pas se produire au cours de la période considérée.

Cosmétique *(cosmetic)*

Voir Produit cosmétique.

Cosmétovigilance

Voir Produit cosmétique.

Couplage

Processus biochimiques intermédiaires entre la fixation du médicament sur le récepteur et l'effet pharmacodynamique.

On parle par exemple de récepteur couplé aux protéines G.

Courbe dose-effet ou concentration-effet *(dose-effect curve, concentration-effect curve)*

Courbe représentant graphiquement la relation entre l'intensité d'un effet pharmacodynamique et la dose (ou la concentration) du médicament.

Il s'agit d'une courbe sigmoïde.

Coûts directs *(direct costs)*

Les coûts directs correspondent à la valeur de l'ensemble des ressources directement consommées.

On distingue les coûts directs médicaux et les coûts directs non médicaux.

Les coûts directs médicaux ont trait à l'hospitalisation, aux soins médicaux et paramédicaux, aux tests diagnostiques, aux services de prévention et de rééducation, aux équipements spéciaux, aux médicaments (spécialités pharmaceutiques, mais aussi tout ce que comprennent la prévention et le traitement des effets indésirables, la préparation et l'administration des prises, la surveillance du patient, etc.).

Les coûts directs non médicaux recouvrent les frais de transport du patient vers les structures de soins, les dépenses liées aux soins fournis par la famille, à l'éventuelle garde des enfants pour cause de maladie, à l'aide domestique, à l'entretien, à l'adaptation du domicile du patient, aux services sociaux…

Coûts indirects *(indirect costs)*

Ce sont les coûts liés aux conséquences indirectes d'une stratégie thérapeutique tels que les arrêts de travail, les pertes d'activité, ou même le coût du temps perdu…

Coût total *(total cost)*

Le coût total correspond à la somme des coûts directs et des coûts indirects.

Coûts intangibles *(intangibles costs)*

Les coûts intangibles sont définis comme les coûts humains et psychologiques. Ils correspondent aux pertes de bien-être du patient à cause de la maladie.

Ces effets sont bien connus du domaine juridique quand il s'agit de valoriser un préjudice moral. C'est le *pretium doloris* pouvant être causé par une diminution de la capacité fonctionnelle, l'anxiété, la douleur, des troubles causés par la souffrance, le handicap, la perte d'emploi, la défiguration, la dépendance économique et sociale, l'absence de promotion professionnelle ou potentielle, l'isolement, la désorganisation familiale, les éventuelles détériorations des relations humaines, etc.

Comme ces coûts sont déjà très difficiles à cerner, ils sont encore plus difficiles à monétariser ! Une solution utilisée est celle de la « propension à payer » qui consiste à savoir de combien on est disposé à payer pour éviter un préjudice.

Crèmes

Préparations de constitution semblable à celle des pommades mais de consistance plus fluide en raison de la présence d'au moins 20 % d'eau.

Critère clinique *(clinical criteria)*

Un critère est dit clinique s'il traduit une amélioration quantitative ou qualitative de la santé consciente du patient.

Seuls les critères cliniques peuvent fonder l'évaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament car ce sont les seuls qui expriment directement les objectifs du médecin.

Au nombre des critères cliniques, il faut compter :

- 1° l'amélioration de la qualité de vie
- 2° l'amélioration de probabilité de survie
- 3° la disparition d'un symptôme douloureux, gênant ou invalidant
- 4° le retour plus rapide à l'état de bonne santé
- 5° la prévention de l'état morbide.

Les critères cliniques s'opposent aux critères *intermédiaires* (d'essence essentiellement biologique ou radiologique) (voir ce terme).

Critère combiné

Association disparate de plusieurs critères de jugement pour évaluer l'effet de médicaments lors d'essais cliniques.

On assiste actuellement malheureusement dans la présentation des résultats des essais cliniques, à l'utilisation de critères de jugements dits " combinés ". Ces " combinaisons " associent des événements distincts voire disparates, intentionnellement incomplets. On utilise cet *artifice* pour augmenter la probabilité de mettre en évidence une différence " statistiquement significative " entre les médicaments comparés, tout particulièrement lorsque l'essai est de taille réduite ou lorsque les médicaments, d'action voisine, s'avèrent difficiles à départager. On associe donc dans ces critères " combinés " des situations hétérogènes comme décès, morbidité ou encore nombre d'hospitalisations ou de ré hospitalisations… Ces différents événements n'ont bien sûr rien à voir entre eux : ils ne revêtent pas la même importance pour le médecin ou le malade. Ce recours aux critères " combinés " permet ainsi de distinguer " statistiquement " et artificiellement certains médicaments entre eux sans que ceci corresponde à une différence véritable en clinique…

Il faut proscrire dans l'évaluation des médicaments l'utilisation des critères de jugement " combinés " pour utiliser des critères cliniques *pertinents* (c'est-à-dire importants pour le malade et le médecin) et surtout *validés* (les critères " combinés " ne sont généralement pas validés, c'est-à-dire vérifiés).

Critère intermédiaire *(intermediary endpoint ; biomarker)*

Modification d'un paramètre paraclinique (électrocardiographique, radiographique, ultrasonore…) ou biologique (uricémie, glycémie, cholestérolémie…) sous l'effet d'un médicament.

La modification d'un critère intermédiaire ne constitue pas un objectif final pour l'évaluation d'un médicament car elle ne traduit pas forcément une amélioration de la qualité de vie du malade ou de son état de santé. Le critère intermédiaire s'oppose au *critère clinique* (voir ce terme).

Un critère intermédiaire est utile pour les phases précoces du développement d'un médicament. Il peut en outre servir pour l'ajustement individuel de la posologie (exemple : le taux de prothrombine pour les anticoagulants oraux). Mais, il ne saurait être la pierre angulaire de la démonstration du bénéfice d'un médicament.

Critère de substitution *(surrogate endpoint)*

Critère de jugement prédictif d'évolution d'un critère clinique. Le critère de substitution peut remplacer le critère clinique quand l'emploi de ce dernier se révèle difficile, voire impossible (notamment pour des raisons de taille d'échantillons, de durée d'étude ou d'éthique).

Un critère de substitution n'est acceptable que si :

- son évolution est fiable, non ambigu et reproductible,
- il existe une relation, claire et bien établie entre ce critère de substitution et le critère clinique pertinent,
- il a été démontré que son évolution est corrélée, de façon réciproque à celle du critère clinique pertinent (valeur prédictive forte). Ceci signifie qu'une évolution favorable ou défavorable du critère de substitution est prédictive d'une évolution de même sens du critère clinique pertinent.

Exemples de critères de substitution : taux de CD4, électromyographie, visualisation d'une tumeur… La force de l'habitude considère la pression sanguine artérielle *comme un critère de substitution. Rien ne permet aujourd'hui d'affirmer que ce choix est judicieux. En effet, il reste à évaluer le bénéfice clinique (en terme de morbi-mortalité) avec tout antihypertenseur puisque le risque médicamenteux final peut être d'une autre nature que le critère clinique et diminuer ainsi le bénéfice théorique pour annuler voire rendre négatif le bénéfice réel (cas des anticalciques).*

Les critères de substitution sont trop souvent choisis dans les essais cliniques (même s'ils ne sont pas forcément validés) (voir ce terme).

Croisement de fichiers *(record linkage)*

Méthode consistant à réunir les données de deux ou plusieurs fichiers complémentaires, de manière à permettre une analyse de type épidémiologique, par exemple de type cohorte ou cas-témoins.

On peut ainsi utiliser les données d'un registre pour sélectionner des sujets ayant présenté une maladie donnée et rechercher leur éventuelle exposition à un médicament dans un fichier de prescription. A l'inverse, un fichier de prescription peut servir à identifier les personnes traitées ou ayant été traitées par un médicament donné, un fichier d'hospitalisation à rechercher celles hospitalisées pour un événement grave.

Cross-over *(cross-over)*

Voir essai croisé.

Cycle entéro-hépatique

Cycle emprunté par certains médicaments à élimination biliaire, excrétés au niveau du cholédoque dans le duodénum où ils sont réabsorbés. Ce phénomène entraîne une « réentrée » du médicament dans la circulation systémique et contribue à prolonger l'exposition de l'organisme à ce médicament.

Cytochromes P450 *(cytochromes P450)*

Les cytochromes P450 (CYP) sont des enzymes ubiquitaires intervenant dans le métabolisme de substrats endogènes ou exogènes, notamment médicamenteux. Ils se répartissent en familles (CYP 1, 2, 3) et sous-familles (CYP 1A, 2C, 2D et 3A). Parmi ces sous-familles, les principaux CYP impliqués dans le métabolisme des médicaments sont les CYP3A4/5, 2D6, 2C9 et le 1A2. Ces 4 isoenzymes sont impliquées dans le métabolisme d'environ 90% des médicaments utilisés. Les isoenzymes CYP 2B6, 2C8 et 2C19 sont impliquées dans quelques interactions seulement.

Le métabolisme des médicaments, principalement hépatique, fait intervenir :

- le plus souvent plusieurs CYP ;
- plus rarement un seul CYP (ou un CYP préférentiel). Dans ces circonstances, le risque d'interaction est le plus élevé.

Chez l'homme, le CYP 3A4 est quantitativement le plus important : il représente 30 % du contenu hépatique en CYP et est également présent au niveau intestinal (entérocytes). Environ la moitié des médicaments métabolisés le sont par l'intermédiaire du CYP 3A4.

Un certain nombre de médicaments, métabolisés préférentiellement par un CYP, peuvent donner lieu à des interactions cliniquement significatives : il s'agit des médicaments appelés *inducteurs* et *inhibiteurs enzymatiques* (Voir ces termes).

D

DCI

Dénomination Commune Internationale : voir le terme « Dénominations du Médicament »

DDD *(Defined Daily Dose)*

Dose de médicament nécessaire pour une journée de traitement dans des conditions standardisées.

Il s'agit d'une posologie étalon fixée par un comité d'expert de l'OMS, en fonction des posologies recommandées dans les différents pays où est utilisé le médicament, à partir de données de la littérature scientifique, pour un médicament, utilisé dans son indication principale, de manière à obtenir ou maintenir l'effet thérapeutique chez un sujet standard adulte de 70 kgs. La DDD diffère de la posologie quotidienne moyenne (PQM), réellement prescrite ou utilisée dans certaines situations. Pour certains médicaments, la pratique a abouti, après au moins 5 ans, à revoir, à la baisse ou à la hausse, la posologie définie au départ. On peut, cependant, en première analyse, considérer, par défaut que la DDD est équivalente à la posologie quotidienne moyenne.

Si la dose définie journalière (DDD) pour un médicament antihypertenseur est de 750 mg et que 12 500 boîtes de 30 comprimés de500 mg ont été vendues dans une région en une année, cela correspond à un total de (12 500 x 500 x 30)/750 = 250 000 DDD soit à 250 000 jours-traitement par ce médicament mais ne renseigne pas sur le nombre de patients traités durant la période. Il peut, par exemple, s'agir de 250 000/30,4 = 8 200 patients traités par mois ou de 250 000/365 = 685 patients traités par an.

La DDD a été recommandée par l'OMS pour les comparaisons internationales de consommation de médicaments ; on utilise alors le nombre de DDD pour 1 000 habitants et par jour.

Ainsi, 2 DDD/1 000 h/jour voudra dire, si les ventes sont stables, que chaque jour, dans ce pays, 2 habitants sur 1 000 (0,2 %) sont traités par ce médicament.

Le terme de *defined daily dose* peut se traduire en français par Dose Définie Journalière (différent de dose journalière recommandée et dose journalière prescrite).

Déclaration Signalement *(reporting)*

En PharmacoVigilance, synonyme de notification (voir ce terme).

Déclaration obligatoire *(mandatory reporting)*

Obligation légale faite à un professionnel de santé de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament de signaler ce cas à une structure de pharmacovigilance.

En France, en matière de *pharmacovigilance*, la déclaration des effets indésirables est ***obligatoire pour les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens,*** qu'ils aient ou non prescrit le (ou les) médicament(s) suspecté(s). Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent déclarer ces effets indésirables au CRPV (voir ce terme). De même, tout industriel doit déclarer à l'ANSM (voir ce terme) les cas d'effets indésirables, dont il a connaissance, susceptibles d'être dus aux médicaments qu'il commercialise (décret n° 95-277 du 7 mars 1995).

De même, en matière de *pharmacodépendance*, la déclaration des cas de pharmacodépendance *graves* ou d'abus *graves* est obligatoire pour les mêmes personnes au *Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances* (voir ce terme).

Décrit, non décrit *(labelled, unlabelled)*

Par convention, un effet indésirable est dit décrit s'il est clairement mentionné dans la dernière version du résumé des caractéristiques du produit (RCP) (ou, dans le cadre d'un essai clinique, dans celle de la brochure investigateur).

Inversement, un effet sera dit non décrit s'il n'est pas cité dans ces documents, même s'il a fait l'objet d'une ou plusieurs publications dans la littérature scientifique.

Délai d'apparition *(delay of occurrence)*

Intervalle de temps séparant le début de l'exposition à un médicament et la survenue d'un évènement, sans préjuger d'une association entre les deux. Voir : période de latence.

Délivrance d'un médicament

Acte par lequel le pharmacien éxécute l'ordonnance du médecin et remets les médicaments au patient.

La délivrance des médicaments inscrits sur l'ordonnance ne peut se faire que si celle-ci a été rédigée selon les règles en vigueur (voir page 90). La délivrance engage la responsabilité du pharmacien. Celui-ci doit s'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses (voir ce terme) et doit utiliser, si possible, son droit de substitution (voir ce terme).

Demi-vie plasmatique d'un médicament *(plasma half life)*

Temps nécessaire (t ½ exprimé en min ou h) pour que la concentration plasmatique décroît d'une valeur quelconque à la moitié de cette valeur. Il s'agit d'un paramètre pharmacocinétique du médicament dépendant des caractéristiques physico-chimiques du médicament.

Une formulation galénique à libération prolongée induit de manière artificielle une diminution de la décroissance de la concentration plasmatique, on parle alors de demi-vie apparente qui sera fonction des caractéristiques physico-chimique du médicament et de sa formulation galénique.

La t 1/2 =0,693 x Vd / Cl (Vd= Volume de Distribution etCl= Clairance ; voir ces termes).

La connaissance de la demi-vie plasmatique d'un médicament permet généralement de fixer le rythme d'administration de celui-ci. Le plateau à l'équilibre *(steady state)* est atteint au bout de 5 demi-vies (voir ce terme).

La règle des 7 demi-vies indique indique le temps nécessaire pour que l'organisme soit quasi totalement épuré du médicament. On utilisera la règle des 5 demi-vies pour juger de l'effet pharmacologique maximal du médicament et celle des 7 demi-vies lorsque l'on veut substituer un second médicament interférant potentiellement avec le premier.

La valeur de la demi-vie d'élimination donnée dans les caractéristiques d'un médicament (par exemple dans le résumé des caractéristiques du produit RCP ; voir ce terme) est la moyenne des demi-vies mesurées le plus souvent dans une population de sujets sains. Elle est donc soumise à une variabilité inter et intra-individuelle, en fonction des caractéristiques (physiologiques ou pathologiques) des sujets.

Demi-vie biologique ou pharmacologique *(biological half life)*

Temps nécessaire pour une division par deux de l'intensité de l'effet pharmacodynamique du médicament.

Dénominations du médicament

Un médicament répond à plusieurs dénominations :

-*dénomination scientifique* suivant les règles de nomenclature de l'Union Internationale de Chimie (exemple : 3-chloro-hydroxy-methyl-barbiturique)

-*dénomination commune internationale (DCI)* : nom simple et utilisable en tout pays, proposée par l'OMS (exemple : propranolol, captopril…). Le segment-clé permet de reconnaître la classe pharmacologique d'appartenance (voir deuxième partie du lexique). Le médecin peut (et devra de plus en plus+++) libeller sa prescription en DCI. La prescription doit comporter : le nom du principe actif, le dosage en principe actif, la voie d'administration et la forme pharmaceutique.

-*dénomination commerciale* : nom de fantaisie faisant l'objet de marque déposée par un industriel et reconnaissable par le signe ® (ce qui signifie " registered ").

On utilise de plus en plus souvent la DCI comme nom de spécialité des génériques suivis du suffixe Gé.

NB : En l'absence de DCI, une dénomination commune (DC) propre à un pays peut être attribuée : en France, il s'adira de la DCF. Cette éventualité reste rare.

Dépendance physique *(physical dependence, addiction)*

Etat adaptatif, caractérisé par l'apparition de troubles physiques parfois intenses lorsque l'administration du produit est suspendue brusquement (ou lorsqu'on administre un antagoniste) : leur ensemble constitue le syndrome de sevrage ou d'abstinence.

Dépendance psychique *(psychic dependence)*

Désir souvent irrépressible de répéter les prises du produit afin de retrouver les sensations agréables ou extraordinaires qu'il est capable de donner.

Déremboursement

On englobe sous ce terme la diminution du taux de remboursement par la Sécurité Sociale de 65% à 30% pour les médicaments dont le SMR (voir ce terme) a été jugé comme "modéré", de 65% à 15% pour les médicaments à SMR "faible" et de 35% à 0% pour les médicaments au SMR "nul" ou "insuffisant".

Désensibilisation *(desensitization)*

Lors de la stimulation d'un récepteur par un médicament, on assiste, dans un premier temps, à une internalisation du récepteur à l'intérieur de la cellule : ceci conduit à une diminution de la *réponse* au médicament.

A différencier de *down-regulation* (voir ce terme) qui survient après stimulation *prolongée* du récepteur et aboutit à une *dégradation* du récepteur (sous l'action d'enzymes lysosomiales).

On parle de désensibilisation *homologue* lorsque le médicament est spécifique (voir ce terme) du récepteur concerné (exemple : diminution de la réponse bêta-adrénergique à la suite d'un traitement chronique par un agoniste bêta-adrénergique) et de désensibilisation *hétérologue* en cas d'interaction avec d'autres médicaments non spécifiques du récepteur concerné (exemple : majoration de la réponse bêta-adrénergique à la suite d'un traitement chronique par l'hormone thyroïdienne).

Développement *(development)*

Travaux (expérimentations, essais cliniques, mises au point chimiques et industrielles, etc.…) préalables à la demande de mise sur le marché.

On distingue entre autres le développement pré clinique (voir ce terme) et le développement clinique (voir ce terme).

Développement clinique

Essais cliniques des médicaments (phases I, II et III) en vue de l'obtention ou de la modification de l'AMM (dossier clinique).

Développement pré clinique

Expérimentation *in vitro* et *in vivo* chez l'animal en vue de l'obtention ou de la modification de l'AMM (dossier pharmaco toxicologique).

Dispositifs médicaux *(medical devices)*

« Tout instrument, appareil, équipement, matière, produit (…) utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens ». *Article L. 5211-1 du CSP*.

Les dispositifs ne disposent pas d'une AMM (voir ce terme) mais seulement d'un marquage CE(ce qui est notoirement insuffisant !) . Les effets indésirables « graves » des dispositifs médicaux (alias DM) doivent être obligatoirement déclarés par les professionnels de santé ou les utilisateurs au dispositif de matériovigilance.

Distribution

Phase *pharmacocinétique* (voir ce terme) succédant à l'absorption, et correspondant à la diffusion du médicament dans l'organisme.

La Phase de distribution dépend des caractéristiques physico-chimiques du médicament qui conditionne son affinité pour les différents tissus. On quantifie la distribution par le volume de distribution (Vd) (voir ce terme).

Distribution pharmaceutique *(pharmaceutical distribution)*

Maillons de la chaîne pharmaceutique compris entre la fabrication (après libération de lots à la vente) et la mise à la disposition de l'utilisateur et confiés à la responsabilité de pharmaciens.

Données actuelles de la science (DAS)

Ensemble des connaissances médicales acquises à un moment donné au moyen de méthodes scientifiques rigoureuses, qui ont force de l'évidence et qui, en vertu de leur valeur intrinsèque, s'imposent au médecin.

Les données actuelles de la science sont à la base de la médecine " factuelle " ou encore " médecine fondée sur les preuves " *(evidence based medicine).*

Dopage (*doping*)

Le dopage est une pratique interdite dans le sport. Elle est définie comme la détention ou l'utilisation, sans raison médicale dûment justifiée, de substances ou de méthodes interdites (voir ce terme), dans le but d'améliorer la performance du sportif.

Chaque année, l'AMA (Agence Mondiale Antidopage, voir ce terme) établie la liste des substances et méthodes interdites (voir page 110). Actuellement cette définition comprend d'autres aspects comme: le refus ou le fait de se soustraire sans justification valable à un prélèvement ; la violation des exigences de disponibilité des sportifs pour les contrôles hors compétitions ; la falsification de toute élément du processus de prélèvement ; le trafic de toute substance ou méthode ; l'administration ou la tentative d'administration d' une substance ou méthode interdite à un sportif.

Le dopage représente donc une forme particulière de conduite dopante (voir ce terme).

Dose efficace 50 (DE 50)

Dose déterminant 50% de l'effet maximal d'une substance agoniste.

Dose de charge *(loading dose)*

On administre une dose de charge d'un médicament lorsque l'on veut obtenir très rapidement une concentration plasmatique efficace.

Ainsi, on n'attend pas les 5 demi-vies habituelles nécessaires pour obtenir le plateau thérapeutique. La dose de charge est toujours supérieure à la dose d'entretien.

Dose létale 50 (DL 50) *(letal dose)*

Dose nécessaire pour provoquer la mort de 50 % des animaux testés.

La dose létale s'étudie en pharmacologie expérimentale lors des phases précoces de développement du futur médicament afin d'étudier l'index de sécurité absolue (voir ce terme).

Dose sans effet toxique *(No Observed Advers Effect Level NOAEL)*

Voir NOAEL

Dose seuil *(threshold dose)*

C'est la plus faible dose révélant un effet pharmacodynamique.

Dose unitaire *(unit dose)*

Quantité minimale d'un médicament destiné à être administré en une fois.

Double aveugle *(double blind)*

Terme impropre, à remplacer par double insu (voir insu).

Double insu *(double blind)*

Voir insu.

Down-regulation

Lors de la stimulation d'un récepteur par un médicament, on assiste, dans un premier temps, à une désensibilisation (voir ce terme) du récepteur puis, dans un second temps si la stimulation se prolonge, à une *down-regulation*, c'est-à-dire à une *dégradation* du récepteur (sous l'action d'enzymes lysosomiales) entraînant ainsi la perte de réponse au médicament.

La down regulation explique la tolérance (voir ce terme) survenant lors d'utilisation chronique d'un médicament.

Dragée (ou comprimé enrobé dragéifié)

Forme pharmaceutique solide comportant le plus souvent un noyau comprimé enrobé de sucre.

Drogue *(drug)*

Substance (médicamenteuse ou non) dont l'abus peut donner lieu à (pharmaco) dépendance (voir " dépendance ").

Le terme " drogue " ne doit pas, malgré la similitude avec le terme anglais " *drug* ", s'utiliser pour désigner un médicament (voir " stupéfiants ").

E

Edulcorant

Excipient, modificateur du goût permettant de rendre une préparation destinée à la voie orale agréable et/ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif.

Effecteur

Cible au niveau duquel la transmission de l'information entraîne un effet (ou une réponse) pharmacodynamique

Il peut s'agir d'une protéine cellulaire, de l'ADN ou d'un organe.

Effervescent *(effervescent)*

Poudre ou comprimé qui, au contact de l'eau, se dissout en dégageant du gaz carbonique.

Effet *(effect, reaction)*

Modification d'un état antérieur qui peut être raisonnablement attribuée à une exposition, en particulier à un médicament (exemple : effet pharmacologique, effet indésirable).

Si la relation causale avec le médicament n'est pas établie ou, au moins, fortement suspectée, il convient d'utiliser le terme *" événement "* (voir ce terme). C'est le cas en particulier dans les essais cliniques.

Effet de classe

Effet identique retrouvé pour tous les médicaments d'une classe pharmacologique. L'effet de classe ne se substitue pas à la démonstration clinique.

Effet de premier passage hépatique *(first pass hepatic effect)*

Effet lié à la biotransformation (voir ce terme) hépatique (via la veine porte), d'une fraction de la dose d'un médicament après son résorption intestinale ; il s'observe pour les médicaments ayant une forte affinité pour les enzymes du métabolisme hépatique et est responsable d'une diminution de la biodisponibilité (voir ce terme). L'effet de premier passage hépatique s'observe pour les médicaments ayant une forte affinité pour les enzymes du métabolisme hépatique et est responsable d'une faible biodisponibilité (voir ce terme).

On peut éviter l'effet de premier passage hépatique en utilisant une voie d'administration donnant un accès direct à la circulation générale (sans passer la circulation porte), comme la voie sublinguale ou la voie transdermique.

Effet indésirable médicamenteux *(adverse drug reaction, adverse effect, untoward effect)*

Réaction nocive et non voulue à un médicament.

La définition d'un effet indésirable s'élargit en 2012 puisqu'elle comprend désormais aussi « les réactions nocives résultant des erreurs médicamenteuses (voir ce terme) ainsi que les utilisations non conformes aux termes de l'Autorisation de Mise sur le Marché (voir ce terme), y compris le mésusage, l'abus, le surdosage et l'exposition professionnelle » (voir ces termes).

Un effet indésirable peut survenir pendant l'utilisation du médicament (ulcère sous aspirine) ou à l'arrêt du médicament (thrombose à l'arrêt d'un anti agrégant plaquettaire).

Attention : ne pas confondre « effet » et « évènement » indésirable (voir ce terme).

Effet indésirable médicamenteux attendu *(expected adverse drug reaction)*

Manifestation nocive, non désirée, attribuée à un médicament, mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (voir ce terme) (ou de la brochure investigateurs dans le cadre d'un essai clinique).

Effet indésirable médicamenteux inattendu *(unexpected adverse drug reaction)*

Effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP : voir ce terme).

Effet indésirable médicamenteux de type A (« Augmented ») (*type A Adverse Drug Reaction)*

Effet indésirable expliqué par l'exagération des propriétés pharmacodynamiques du médicament.

Exemple : hypoglycémie sous insuline, hémorragie sous aspirine, asthme sous béta-bloquant…

Effet indésirable médicamenteux de type B (« Bizarre ») (*type B Adverse Drug Reaction)*

Effet indésirable sans rapport avec les propriétés pharmacodynamiques du médicament.

Il s'agit le plus souvent des effets indésirables de type immunoallergiques : rash cutanés, œdème de Quincke, urticaire…

Effet indésirable médicamenteux grave *(Serious Adverse Drug Reaction)*

Qualifie un effet indésirable :
- létal,
- ou susceptible de mettre la vie en danger,
- ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable,
- ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation,
- ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.

Quand l'effet n'est pas grave, il est qualifié de « non grave » (et non de bénin). Evidemment, les effets indésirables graves (souvent abrégés EIG) doivent être absolument *déclarés aux CRPV (même s'ils sont attendus, c'est)-à-dire connus).*

Effet latéral *(side effect)*

Traduction littérale du terme anglais *side effect* à laquelle on doit préférer celle d'effet secondaire (voir ce terme).

Effet nocebo *(nocebo effect)*

Voir : effet placebo.

Effet pharmacodynamique *(pharmacodynamic effect)*

Modification du fonctionnement d'un système (ou d'un organe ou d'un tissu ou d'une cellule), quantifiable et reproductible, généralement dose-dépendante, en rapport avec l'administration d'un médicament à un organisme vivant (quel qu'il soit, animal ou homme).

La mise en évidence d'un effet pharmacodynamique ne préjuge pas de l'existence d'une efficacité (voir ce terme) thérapeutique.

Effet placebo *(placebo effect)*

Modification de l'état de santé ou de bien-être d'un sujet non explicable par une propriété pharmacologique connue du médicament utilisé mais en rapport avec le contexte *psychologique* lié à la prescription, son environnement ou la confiance du malade dans l'efficacité du médicament.

L'effet placebo s'observe également avec des traitements non médicamenteux.

L'étymologie du mot *placebo* (du latin, je plairai) restreint, en principe, la définition aux effets bénéfiques espérés par le patient. Pour les manifestations indésirables en rapport avec la prise d'un médicament dénué d'activité pharmacologique, on parle d'effet nocebo (*nocebo effect*).

Effet de premier passage *(first pass effect)*

Captage et métabolisation du principe actif par les premiers organes traversés (foie, poumons…) avant le passage dans la circulation générale.

On parle le plus souvent d'effet de premier passage hépatique qui, s'il est important, réduira la quantité de médicament arrivant dans la circulation générale (et donc sa biodisponibilité).

Effet protecteur *(protective effect)*

Diminution du risque en rapport avec une exposition ou un autre facteur qui se traduit par un risque relatif ou un *odds ratio* significativement inférieur à 1 lors de la comparaison avec un groupe de référence.

Effet secondaire *(side effect)*

Effet d'un médicament en rapport avec une de ses propriétés pharmacologiques annexes et donc connues.

Exemple : effet antinaupathique des antihistaminiques H1 (lié à leur propriété anticholinergique) ; hypotension orthostatique des neuroleptiques (ou des antidépresseurs imipraminiques) en relation avec leur propriété antagoniste des récepteurs alpha-adrénergiques.

Un effet secondaire peut avoir des conséquences nocives ou non.

Bien différencier effet secondaire et *effet indésirable* (voir ce terme).

Effet thérapeutique *(therapeutic effect)*

Amélioration mesurable, immédiate ou retardée, transitoire ou définitive, de l'état de santé ou de bien-être d'un sujet en rapport avec l'utilisation d'un médicament et explicable d'une part par une ou plusieurs des propriétés pharmacologiques du médicament et d'autre part par les effets de la prise en charge globale par le médecin (effet médecin, effet placebo…).

L'effet thérapeutique va donc au-delà du simple effet pharmacologique du médicament.

Effet toxique *(toxic effect, toxic reaction)*

Vient de la racine " toxkon " qui veut dire " poison pour flèches ".

Manifestation nocive découlant de l'administration d'une dose toxique (c'est-à-dire *supra thérapeutique*) d'un médicament.

Un effet toxique peut découler de l'administration d'une forte dose pendant un temps court ou très court (intoxication ou toxicité aiguë) ou d'administrations répétées aboutissant à une dose cumulée trop forte (toxicité cumulative, toxicité chronique).

Il faut bien différencier effet " toxique " d'effet " indésirable " et ne pas utiliser un mot pour l'autre. Il est évident que si un médicament est " toxique ", les autorités administrative ne recommandent pas sa mise sur le marché ! Par contre, s'il présente des effets indésirables identifiés et si son rapport bénéfices/risques s'avère malgré tout positif, il recevra un avis favorable des agences réglementaires.

Efficace *(effective)*

Qui produit l'effet attendu. Un médicament est dit efficace s'il est susceptible d'induire un bénéfice thérapeutique.

En pharmacologie, le terme d' " *efficacité* " regroupe trois sens à bien différencier (et à connaître) :

- **activité *(efficacy)***, ou efficacité théorique ou potentielle telle qu'elle peut être étudiée par exemple en phase III (voir ce terme) dans les essais cliniques (Voir ce terme) par l'effet du médicament sur un critère intermédiaire (voir ce terme),
- **efficacité *(effectiveness)***, ou efficacité réelle évaluée par exemple en phase IV (voir ce terme) par la modification par le médicament d'un ou plusieurs critères cliniques (voir ce terme), comme par exemple la morbi-mortalité d'une maladie. Il s'agit d'une approche pragmatique en situation réelle,
- **efficience *(efficiency)***, c'est-à-dire l'efficacité (au sens *effectiveness*) en tenant compte du coût et du temps. Un traitement sera plus efficient qu'un autre s'il permet d'obtenir le même bénéfice thérapeutique avec une durée et/ou un coût moindre(s).

Efficacité *(efficacy, effectiveness, efficiency)*

Voir efficace.

Elimination *(elimination)*

Disparition du principe actif de l'organisme par métabolisation et/ou par excrétion.

Cette élimination peut se faire par voie rénale (le plus souvent) mais aussi biliaire ou même fécale et respiratoire.

Embryotoxicité *(embryotoxicity)*

Atteinte de l'embryon par une substance chimique médicamenteuse ou non.

L'embryolétalité est la manifestation la plus évidente de l'embryotoxicité. La recherche d'une embryotoxicité fait partie des études de segment II (études concernant l'exposition " *in utero* ").

EMA (European Medecine Agency)

Voir ce terme

Emulsion

Liquide d'apparence laiteuse tenant en suspension un corps gras finement divisé.

Equivalent thérapeutique *(Me Too drug)*

Ensemble des principes actifs et spécialités pharmaceutiques permettant de traiter la même pathologie, et en principe avec une efficacité comparable, en règle avec le même mécanisme d'action.

Deux me too (littéralement " moi aussi médicament ") appartiennent ainsi généralement à la même famille pharmacologique.

Erreur médicamenteuse

« Erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit, notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l'administration ».

Les erreurs médicamenteuses doivent être déclarées à la PharmacoVigilance et aux CRPVs.

Essai clinique *(clinical trial)*

" Toute recherche biomédicale organisée et pratiqué sur l'être humain en vue de développer des connaissances biologiques ou médicales.

Pour les médicaments, un essai clinique sera mené sur des volontaires malades ou sains, afin d'en mettre en évidence ou d'en vérifier les effets favorables et (ou) d'identifier tout effet indésirable et (ou) d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour en établir l'efficacité et la sécurité d'emploi.

Essai clinique de Phase I *(Phase I clinical trial)*

Premiers essais d'un nouveau principe actif chez l'homme.

Ces essais, menés dans des structures autorisées (Services hospitaliers de Pharmacologie Clinique ou Centres d'Investigation Clinique, voir ce terme) pendant des périodes courtes (quelques jours) sur un faible nombre (quelques dizaines) de volontaires sains, ont pour objectif d'évaluer les effets (pharmacodynamiques, secondaires et indésirables) en fonction de la dose et de réaliser les premières études de pharmacocinétique. Ils n'ont aucun objectif ni d'efficacité ni de thérapeutique.

Essai clinique de Phase II *(Phase II clinical trial)*

Première administration du nouveau médicament à une population sélectionnée de sujets malades.

" Essais (…) pilotes dont l'objectif est de mettre en évidence l'activité et d'évaluer la sécurité d'emploi à court terme du principe actif chez des patients souffrant d'une maladie ou atteints d'une affection que le principe actif est supposé traiter. Ces essais sont effectués chez un nombre *limité* de personnes (quelques centaines) et souvent, à la fin de cette phase, selon un protocole comparatif (par exemple : contre placebo).

La Phase II cherche également à déterminer les *doses* et posologies appropriées et, surtout, à faire apparaître clairement les relations *dose/réponse* afin de fournir une base optimale pour la réalisation d'essais (…) sur un plus grand nombre de patients ", (c'est-à-dire les essais de phase III qui suivront).

Essai clinique de Phase III *(Phase III clinical trial)*

Phase des essais cliniques *comparatifs* portant sur un grand nombre de sujets.

" Essais menés sur des groupes de patients plus importants qu'en phase I ou II et, si possible, diversifiés afin de déterminer le rapport *sécurité d'emploi/efficacité* à court et à long terme et d'évaluer la valeur (…) globale et relative d'une ou plusieurs formes du principe actif.

Ces essais doivent permettre d'étudier le type et le profil des *effets indésirables les plus fréquents*, ainsi que les *interactions médicamenteuses* ayant une importance clinique et l'influence sur les résultats de facteurs tels que l'âge.

Le protocole fera, de préférence, appel au *double insu avec tirage au sort* bien que d'autres types d'essais puissent être acceptables, notamment pour l'étude de la sécurité d'emploi à long terme. De façon générale, les conditions lors des essais de Phase III doivent être aussi proches que possible des conditions normales d'utilisation ".

Essai comparatif *(controlled trial)*

Etude clinique de type prospectif dans laquelle un médicament est comparé à une référence *(control).*

L'objectif de la comparaison peut être un effet pharmacodynamique, la recherche d'une efficacité thérapeutique, d'un effet indésirable ou tout autre critère (paramètres pharmacocinétiques, coût, qualité de vie…). La référence utilisée peut être une substance inactive *(placebo)* ou un médicament reconnu efficace *(médicament de référence).* La méthode peut reposer sur la stratégie des groupes parallèles ou sur celle d'un *essai croisé* (voir ces termes). La nature de l'attribution des traitements peut être inconnue du malade *(essai en simple insu),* du malade et de l'investigateur *(essai en double insu)* ou du malade, de l'investigateur et de la personne chargée de l'analyse statistique *(essai en triple insu).* On utilise souvent à tort le terme d' " essai contrôlé " pour désigner un essai comparatif.

Essai croisé *(cross over trial)*

Au lieu d'utiliser un groupe témoin de comparaison (on parle alors d'essai en *groupe parallèle*), on peut prendre chaque malade comme son propre témoin. Ainsi, dans un essai croisé, chaque sujet recevra pendant deux périodes successives le produit à l'étude et son comparateur.

L'essai croisé ne pose pas le problème d'appariement (puisqu'on compare les mêmes sujets dans les deux groupes) et nécessite deux fois moins de malades que l'essai en groupes parallèles. Cependant, il pose un certain nombre de *difficultés méthodologiques* spécifiques : stabilité de la maladie pendant la durée de l'étude, risque de chevauchement des effets d'un médicament de la première à la seconde période, nécessité d'une période de fenêtre thérapeutique ou *wash-out* (voir ce terme) de durée relativement courte.

Essai, étude péri-AMM *(peri-approval trial, peri-approval study)*

Essai, étude clinique mené(e) postérieurement aux essais cliniques de Phase III d'un médicament, soit immédiatement avant, soit immédiatement après l'octroi de l'AMM.

Ces essais et études ont pour but de compléter ceux de Phase III sur un point particulier concernant généralement les effets indésirables. Il s'agit dans la quasi-totalité des cas d'études de cohorte (voir ce terme).

Essai, étude de Phase IV *(Phase IV trial, Phase IV study)*

" Essais réalisés après la mise sur le marché d'un médicament ".

Réglementairement, les essais cliniques qui précèdent l'AMM sont divisés en trois phases : la phase I, II et III. Tout essai réalisé dans l'indication accordée par l'AMM (voir ce terme) et après celle-ci est un essai de phase IV. Par contre, tout essai réalisé après l'obtention de l'AMM dont l'objectif est d'obtenir une *extension* de celle-ci (nouvelle indication, nouvelle posologie, etc.) est un essai de phase II ou III. Il faut alors considérer le produit comme un nouveau médicament.

Les essais de phase IV peuvent permettre de préciser l'activité d'un médicament dans un groupe de sujets (personnes âgées, enfants…), l'efficacité *(effectiveness),* certains effets indésirables rares, les modalités de prescription et d'utilisation, les caractéristiques pharmacoéconomiques ou pharmacogénétiques…

Essai pragmatique *(pragmatic trial)*

Essai ayant pour objectif d'évaluer, sur des critères *pragmatiques* (c'est-à-dire selon l'étymologie concrets, adaptés à la réalité), choisis *a priori* par consensus, l'intérêt thérapeutique global d'un traitement par comparaison avec une stratégie déjà existante.

La démarche de l'essai pragmatique diffère donc dans son principe et ses objectifs de celle de l'essai clinique explicatif qui vise à démontrer l'efficacité intrinsèque et/ou étudier les effets indésirables d'un médicament dans des conditions *standardisées*. L'essai pragmatique intervient postérieurement aux essais de phase III, quand le médicament est déjà à la disposition du corps médical depuis un certain temps.

La répartition des médicaments à comparer fait appel, comme pour l'essai explicatif, au tirage au sort, mais le médicament attribué demeure connu du malade et du médecin ce qui permet de mieux prendre en compte la réalité et la globalité de la relation de soins. Il est ainsi possible d'orienter le prescripteur, de l'aider à prendre une décision thérapeutique en pleine connaissance du contexte de la prescription.

Essai pré clinique *(preclinic study)*

Etude expérimentale menée en laboratoire soit sur l'animal *(in vivo),* soit *in vitro* (cultures cellulaires, prélèvements biologiques) et précédant les premières administrations humaines du produit.

Les essais pré cliniques sont le préalable scientifique et éthique indispensable à toute première administration à l'homme d'un produit nouvellement isolé, bien que les résultats obtenus chez l'animal ne soient pas totalement transposables chez l'homme. Ces études explorent les conditions de sécurité et d'efficacité de la substance. En terme d'efficacité, on conduit des études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques chez l'animal. En terme de sécurité, on étudie systématiquement la toxicité aiguë, la toxicité subaiguë et chronique, la reproduction (fertilité), l'embryogenèse (périnatalité), la mutagenèse et la cancérogenèse (voir ces termes).

Essai thérapeutique *(therapeutic trial)*

Synonyme d'essai clinique (voir ce terme).

Etablissement pharmaceutique

Société dont le propriétaire est un pharmacien (ou dont un pharmacien participe à la direction générale : pharmacien responsable) se livrant à une activité pharmaceutique de fabrication ou de répartition de médicaments.

Etablissement au sein duquel doivent obligatoirement être effectuée la fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution en gros des médicaments, produits et objetsinclus dans le monopole pharmaceutique (voir ce terme), la fabrication, l'importation et la distribution de médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme, ainsi que l'exploitation des spécialités pharmaceutiques ou autres médicaments.

Etude cas-témoin *(case-control study)*

Plan d'étude pharmacoépidémiologique consistant à comparer un groupe de sujets présentant un événement donné (*les cas*) et un groupe de sujets ne le présentant pas (*les témoins*) quant à leur exposition antérieure à un médicament.

Un exemple d'une étude cas-témoin : " cas " : sujets *avec* hémorragies digestives ; " témoins " : sujets *sans* hémorragie digestive. Dans les deux groupes, on comparera l'exposition aux AINS.

Le rapport des cotes d'exposition *(odds ratio)* au facteur étudié chez les cas et les témoins fournit une estimation de la force de l'association (sans préjuger d'une relation causale) entre l'exposition et la survenue de l'événement.

En Pharmacoépidémiologie, les études cas-témoins sont particulièrement intéressantes pour mesurer l'association entre un médicament et un événement indésirable non détectable par *notification spontanée* (voir ce terme), c'est-à-dire notamment les événements *rares* et/ou de délai d'apparition retardé. Une étude de cohorte (voir ce terme) imposerait le suivi prolongé d'un très grand nombre de sujets. Les études cas-témoins sont toujours *rétrospectives* (à la différence des études de cohorte qui peuvent être *prospectives*).

Etude coût-bénéfice *(cost-benefit cost)*

Etude de pharmacoéconomie ayant pour but de mettre en rapport les coûts et les conséquences d'une intervention médicamenteuse, exprimée en *termes monétaires*.

Par exemple, on peut rapporter le coût d'une campagne de vaccination à celui de la prise en charge des cas de la maladie et/ou de ses complications qui seront (ou ont été évités) par cette campagne.

Etude coût-efficacité *(cost-effectiveness study)*

Etude de pharmacoéconomie ayant pour but de mettre en rapport les coûts et les conséquences d'une intervention médicamenteuse exprimée en termes *d'état de santé*, c'est-à-dire *d'effectiveness* (mortalité, morbidité ou qualité de vie) (voir efficacité).

Une telle étude aboutit à exprimer le coût de la stratégie par unité de résultat (exemple : coût par année de vie sauvée, coût par complication évitée, etc.).

On peut considérer le terme coût-efficacité comme synonyme d'efficience (voir le terme : efficacité).

Etude coût-utilité *(cost-utility study)*

Etude de pharmacoéconomie ayant pour but de mettre en rapport les coûts et les conséquences d'une intervention médicamenteuse, exprimée en terme d'*appréciation de l'état de santé* (" utilité ", " disposition à payer ").

Etude d'efficacité post-autorisation *(post autorisation efficacy study)*

Toute recherche biomédicale ou toute étude observationnelle sur l'efficacité en pratique médicale courante portant sur un médicament ou un produit.

Etude de cohorte *(cohort study)*

Une cohorte est un groupe de sujets sélectionnés en fonction d'une (ou plusieurs) caractéristique(s) et suivis dans le temps pour identifier, mieux connaître ou quantifier un phénomène.

Les études de cohorte sont des études de type *longitudinal* prospectives ou rétrospectives (par opposition au *cas-témoin* qui est rétrospectif). Les études de cohorte s'utilisent pour un événement de fréquence *élevée*.

En pharmacovigilance, les sujets sont généralement identifiés en fonction de leur exposition à un médicament et le phénomène étudié est le plus souvent un événement indésirable. Par exemple, pour étudier les hémorragies digestives sous AINS, on comparera la fréquence de survenue des hémorragies digestives dans un groupe de sujets " exposés " (prenant des AINS) et celle dans un autre groupe de sujets " non exposés " (ne prenant pas les AINS).

Etude de consommation, étude d'utilisation *(drug utilization study)*

Etude cherchant à décrire, quantitativement et qualitativement, la population des utilisateurs d'un médicament (ou d'une classe de médicament) donné(e) et/ou les conditions (indications, posologies, durées, traitements antérieurs ou associés, observance…) dans lesquelles on utilise le médicament.

Ces études ne sont pertinentes que dans le cadre d'une étude *observationnelle* (voir ce terme) ne modifiant pas la réalité de l'utilisation. Elles s'effectuent en phase IV.

Etude, essai d'équivalence *(equivalence study)*

Etude visant à démontrer l'absence de différence entre deux médicaments à partir de mesures faites sur un ou plusieurs échantillons.

Les essais cliniques d'équivalence ont pour objectif de montrer que deux médicaments sont équivalents en termes d'efficacité clinique. Ils sont à distinguer des *essais de bioéquivalence* (réalisés notamment pour le dossier d'un générique) ou l'équivalence ne concerne que des paramètres pharmacocinétiques.

Etude de Marché *(market research, market study, business analyses, market survey)*

Enquête, analyse ou autres types de travaux permettant de recueillir les informations pertinentes (quantitatives et qualitatives) afin de mieux cerner les conditions de l'offre et de la demande ainsi que les possibilités et le suivi de commercialisation d'un produit, d'un programme ou d'un service sur un marché déterminé.

Etude, essai de non infériorité *(non inferiority study)*

Etude visant à démontrer l'absence d'infériorité du médicament étudié par rapport au médicament de référence (le comparateur) à partir de mesures faites sur un ou plusieurs échantillons.

Les essais cliniques de non infériorité ont pour objectif de montrer que le médicament étudié n'est pas inférieur en termes d'efficacité clinique au médicament comparateur. Ils sont à distinguer des essais de supériorité et d'équivalence (voir ces termes).

Etude de prescription *(drug prescription study)*

Etude de pharmacoépidémiologie cherchant à décrire (quantitativement et qualitativement), la population des médecins prescripteurs d'un médicament (ou d'une classe de médicaments donnée) ou la fréquence, les motifs et les conditions (posologie, durée, recommandations, surveillance…) de cette prescription.

Comme pour les études de consommation, une telle étude n'est pertinente que si elle reste *observationnelle* (voir ce terme) sans modifier le comportement de prescription.

Etude de prévalence *(prevalence study)*

Voir : étude transversale.

Etude de sécurité post-autorisation *(post autorisation study)*

Toute étude portant sur un médicament ou un produit autorisé et visant à identifier, caractériser ou quantifier un risque relatif à la sécurité, à confirmer le profil de sécurité du médicament ou à mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques.

Est synonyme d'étude de Pharmacoépidémiologie.

Etude, essai de Supériorité *(Superiority study)*

Etude visant à démontrer la supériorité du médicament étudié par rapport au médicament de référence (le comparateur) à partir de mesures faites sur un ou plusieurs échantillons.

Les essais cliniques de supériorité ont pour objectif de montrer que le médicament étudié est plus actif (sur le paramètre d'étude choisi) que le médicament comparateur. La plupart des essais cliniques actuellement réalisés sont des essais de supériorité.

Bien distinguer des études ou essais d'équivalence ou de non infériorité (voir ces termes).

Etudes de toxicologie *(toxicological studies)*

Dans le cadre du dossier pré clinique pour la soumission d'un dossier d'AMM d'un nouveau médicament, on doit réaliser cinq types d'études :

1- études de toxicologie aiguë
2- études de toxicologie chronique
3- études de mutagenèse (voir ce terme)
4- études de cancérogenèse (voir ce terme)
5- études de toxicologie et de la reproduction.

Voir : toxique.

Etude d'intervention

Etude au cours de laquelle le chercheur modifie les caractéristiques d'une population.

L'essai clinique (en attribuant à un des groupes le médicament à étudier et en contrôlant les autres facteurs) est le prototype de l'étude d'intervention. Les études d'intervention s'opposent aux études observationnelles (voir ce terme).

Etude expérimentale *(experimental study)*

Synonyme d'étude d'intervention (voir ce terme).

Etude multicentrique *(multicentric study)*

Etude menée avec plusieurs centres de recrutement de malades.

Les études de phase III sont désormais toutes de type multicentrique.

Etudes de Sécurité après AMM

Etude pharmacoépidémiologique ou essai clinique effectués conformément aux dispositions de l'AMM, dans le but d'identifier ou de quantifier un risque relatif à la sécurité d'emploi d'un médicament autorisé.

Etude observationnelle (ou étude d'observation) *(observational study, non-experimental study)*

Approche dans laquelle le chercheur ne fait qu'observer une population, un phénomène, sans intervenir en quoi que ce soit sur le cours naturel des choses.

En pharmacologie clinique, pharmacovigilance ou pharmacoépidémiologie, une étude peut être qualifiée d'observationnelle si l'on peut affirmer que tout (attribution et durée du traitement, mode de surveillance, risque encouru, etc.) se serait passé de la même façon s'il n'y avait pas eu d'étude. L'intérêt majeur de ces études est qu'elles partent de la réalité du terrain pour la décrire de la manière la plus fidèle possible. En contrepartie, l'absence de plan expérimental augmente la possibilité de biais (en particulier de sélection) et rend plus difficile une analyse de causalité.

Les études cas-témoins, de cohortes, de prévalence, de pharmacoépidémiologie ou de pharmacoéconomie (voir ces termes) sont des études observationnelles (à la différence de l'essai clinique qui est une étude d'intervention).

Etude pilote *(pilot study)*

Etude préliminaire destinée à tester la logistique et à obtenir des informations sur la faisabilité et les difficultés potentielles d'un projet d'étude (clinique le plus souvent, mais aussi parfois expérimentale).

Encore appelée étude de faisabilité *(feasibility study)*.

Etude post-inscription

Etude demandée par la Commission de Transparence (voir ce terme), la Direction Générale de la Santé (DGS) ou le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS ; voir ce terme).

Ces études, dites d'intérêt de Santé Publique, sont destinées à évaluer le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) (voir ces termes) d'un nouveau médicament ayant obtenu l'AMM ou une nouvelle indication. Ces études sont complémentaires de celles demandées dans le cadre des Plans de Gestion des Risques (PGR) (voir ce terme).

Etude prospective *(prospective study)*

Etude concernant l'avenir.

En pharmacologie clinique, un essai clinique doit être obligatoirement prospectif.

Etude rétrospective *(retrospective study)*

Etude concernant le passé.

En pharmacoépidémiologie, parfois utilisé pour désigner une étude cas-témoins (voir ce terme). En pharmacologie clinique, un essai clinique ne doit pas être rétrospectif mais toujours prospectif.

Etude transversale *(cross-sectional study)*

Etude observationnelle (voir ce terme), mesurant la prévalence (voir ce terme) d'une exposition, d'un événement, d'une maladie, dans une population à un instant donné (synonyme : étude de prévalence).

En pharmacoépidémiologie, les études transversales sont surtout utilisées pour mesurer :

- la prévalence d'une maladie ou d'un événement dans une population,
- la consommation d'un ou plusieurs médicaments.

Exemple : dans la semaine considérée, 8 % des personnes interrogées en France consommaient un médicament donné.

European Medecine Agency (EMA)

Agence Européenne d'évaluation des Médicaments, située à Londres.

Crée en 1995, elle contrôle la politique du médicament sur l'ensemble de l'Union Européenne. Elle délivre des AMM (voir ce terme) Européennes (centralisées, c'est-à-dire valables pour l'ensemble des pays) et assure les décisions de pharmacovigilance pour l'ensemble des pays membres. http://www.ema.europa.eu/ema

Evénement *(event)*

Tout phénomène observé ou recherché chez un sujet ou dans une population.

En pharmacologie, événement désigne une manifestation, désirable ou non, observée dans une population sans préjuger du fait qu'elle est en rapport avec la prise d'un médicament. A différencier d'effet (voir ce terme).

Evénement indésirable *(adverse event)*

Réaction nocive et non recherchée survenant chez l'Homme utilisant ou exposé à un produit de santé sans préjuger d'un lien de cause à effet.

Le terme événement indésirable, contrairement à *effet indésirable*, ne préjuge pas d'un lien causal avec une exposition, notamment à un médicament. Dans l'analyse d'un essai clinique, on parle d'événements indésirables (sous produit actif ou placebo) sans discuter de lien causal. On utilise le terme d'effet indésirable en phase IV, c'est-à-dire après commercialisation du médicament en pharmacovigilance lorsqu'on a établi le lien de cause à effet (imputabilité : voir ce terme).

Evidence-based Medecine

Terme anglais synonyme de "Médecine Factuelle" ou "Médecine fondée sur les Preuves" (voir "Données Actuelles de la Science" DAS)

Evitabilité *(preventability)*

Caractère évitable des effets indésirables des médicaments.

Un effet indésirable médicamenteux est dit *évitable* si l'on peut considérer qu'il ne serait pas survenu dans le cadre d'une attitude de prescription conforme aux recommandations le plus communément admises (suivi de la dose, de la durée, des interactions médicamenteuses…). L'étude de l'évitabilité identifie, dénombre et décrit les effets indésirables pouvant être prévenus et cherche à proposer des actions préventives pour diminuer le risque médicamenteux.

Excrétion *(excretion)*

Action consistant à rejeter le principe actif et/ou ses métabolites en dehors de l'organisme.

Excipient *(excipient)*

Substances permettant la mise en forme galénique du médicament (adaptée à la voie d'administration).

Les excipients comprennent notamment les colorants, les conservateurs, les diluants et les agrégants. Les excipients peuvent être à l'origine d'effets indésirables, en particulier allergiques : on parle alors d'excipients à effets notoires (voir ce terme).

Excipient à effet notoire

Excipient dont la présence peut nécessiter des précautions pour certains patients.

Ces excipients (fructose, galactose… sulfites…) peuvent être responsables d'effets indésirables spécifiques (allergies aux sulfites). Lors du choix d'un générique (voir ce terme), on doit tenir compte de la présence de tels excipients.

Expérimental *(experimental)*

Désigne une stratégie (plan expérimental) dans laquelle le chercheur modifie volontairement le cours naturel des événements pour les besoins d'une recherche.

Ces modifications sont généralement formalisées *a priori* par un protocole plus ou moins contraignant.

Par exemple, l'essai clinique de type Phase III, ou essai explicatif, correspond à un plan expérimental

Expérimentation *(experiment, experimentation)*

Recherche à caractère expérimental.

Elle peut s'effectuer chez l'animal ou chez l'homme. Dans ce sens, un essai clinique de phase I (ou II ou III) est un essai de caractère expérimental.

Exposé *(exposed*)

En pharmacoépidémiologie, désigne un patient traité (ou ayant été traité) par un ou plusieurs médicament(s) et étant, de ce fait, supposé à risque vis-à-vis de la survenue d'un effet indésirable donné.

Exposition *(exposure)*

Facteur dont le rôle, par exemple dans la survenue d'un événement, est l'objet principal d'une étude épidémiologique.

Par exemple, dans une étude de cohorte, l'existence de ce facteur pour servir à identifier la population étudiée qui sera, ou non, comparée à une population non exposée.

En pharmacoépidémiologie, l'exposition est généralement représentée par la prise d'un *médicament* dans des conditions (dose, durée, etc.) permettant d'attendre la survenue de l'effet recherché.

Exposition professionnelle

« Exposition à un médicament ou à un produit dans le cadre de l'activité professionnelle ».

Les effets indésirables survenant dans le cadre de l'exposition professionnelle doivent désormais etre déclarés à la PharmacoVigilance et aux CRPVs (voir ces termes).

Extension d'AMM

Voir : autorisation de mise sur le marché, essai en Phase IV.

F

Façonnier

Etablissement pharmaceutique réalisant en sous-traitance toutes ou partie des opérations de fabrication, de contrôle et de conditionnement de spécialités pharmaceutiques pour le compte d'un donneur d'ordre (titulaire de l'AMM, exploitant de la spécialité).

Les établissements de façonnage sont soumis à toutes les contraintes applicables aux établissements pharmaceutiques.

Facteur confondant *(confounding factor)*

Voir biais

Facteur de risque médicamenteux *(drug risk factor)*

Caractéristique associée à une augmentation de la probabilité de survenue d'un effet indésirable médicamenteux.

Une caractéristique peut être considérée comme un facteur de risque si elle est sur représentée chez les individus présentant l'événement par rapport à ceux ne le présentant pas. Un facteur de risque ne peut être valablement mis en évidence que dans le cadre d'une étude comparative.

L'expression « facteur vde risque » ne préjuge nullement de l'existence d'une relation causale. Il est préférable de parler de *facteur favorisant* pour désigner une caractéristique que l'on suspecte, sans pouvoir le démontrer de façon formelle, d'augmenter la probabilité de survenue d'un effet indésirable (par exemple, lors d'une analyse de données de notification spontanée).

Les facteurs de risque peuvent être propres à la constitution du sujet (âge, sexe, maladie, anomalie du métabolisme, etc.), aux caractéristiques de l'exposition (posologie, durée, médicaments associés, etc.) ou à d'autres éléments (alimentation, climat, saison, etc.).

Facteur favorisant *(favourising factor)*

Voir : facteur de risque.

Facteur protecteur *(protecting factor)*

Caractéristique réduisant la probabilité de survenue d'un événement indésirable d'un médicament.

Fiche d'information thérapeutique

Document synthétique élaboré pour tout médicament d'exception par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé à l'attention des prescripteurs et des pharmaciens, regroupant les principales informations *validées* (voir ce terme) relatives à une spécialité pharmaceutique.

Les fiches d'information thérapeutiques sont rédigées pour tout médicament d'exception (voir ce terme) et pour certains produits particulièrement innovants.

Fichier national des volontaires

Mis en œuvre par le ministère chargé de la santé, il permet de s'assurer, avant de recruter un volontaire qu'il ne participe pas simultanément à une autre étude ou qu'il n'est pas en période d'exclusion et que le montant total des indemnités perçues ou à percevoir sur période de 12 mois consécutifs n'excède pas le maximum autorisé.

Fixation protéique *(protein binding)*

Lors de la phase de distribution, les médicaments peuvent se fixer sur un certain nombre de protéines plasmatiques jouant le rôle de transporteur, et notamment l'albumine. La fraction fixée constitue une forme de *réserve* du médicament dont l'inactivité est temporaire. La fraction libre est active pharmacologiquement et peut diffuser dans les tissus.

Les médicaments acides faibles (antivitamines K, anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine…) sont généralement fortement fixés aux protéines plasmatiques. Cette fixation, réversible, s'exprime en pourcentage de médicament lié.

Foetotoxicité *(foetotoxicity)*

Action d'une substance sur l'organisme maternel se traduisant par une atteinte du développement du fœtus.

Food and Drug Administration (FDA)

Agence de Sécurité Sanitaire (aliments et médicaments) aux USA.

Forme Galénique

Aspect sous lequel se présentent les médicaments (voir comprimé, gélule, suppositoire...). Voir aussi le terme Galénique

Forme à libération prolongée (LP) *(sustained release preparation)*

Forme pharmaceutique particulière permettant d'augmenter la durée de la libération du principe actif dans l'organisme.

On ne doit pas considérer les formes LP comme synonyme de forme " retard ".

Forme pharmaceutique *(pharmaceutical form)*

Forme selon laquelle le médicament est présenté en vue de son administration à l'homme.

Formule de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

Voir MDRD

Formule de Cockroft et Gault

Voir Cockroft

Fourchette thérapeutique *(therapeutic window)*

Zone des *concentrations* plasmatiques d'un médicament, comprise entre, d'une part une concentration minimale au-dessous de laquelle le médicament est le plus souvent inactif, et d'autre part une concentration maximale au-dessus de laquelle apparaissent le plus souvent des effets indésirables.

La fourchette thérapeutique concerne les *concentrations* alors que la marge thérapeutique (voir ce terme) a trait aux *doses*.

Fréquence *(frequency)*

" Nombre d'observations d'un événement " (Dictionnaire Robert).

En pharmacoépidémiologie, la fréquence peut quantifier le nombre total d'événements dans une population (prévalence (voir ce terme)) ou, seulement, les cas apparus durant la période considérée (incidence (voir ce terme)).

Le terme de fréquence est souvent utilisé pour désigner une fréquence relative, c'est-à-dire le nombre de cas d'un événement rapporté à la taille de la population étudiée.

G

Galénique *(galenic)*

Science pharmaceutique concernant la mise en forme d'un principe actif en vue d'une mise à disposition optimale dans *l'organisme humain.*

On parle de forme galénique pour désigner la forme sous laquelle est présenté un médicament : comprimé, sirop, solution injectable, gélule, suppositoire…

Gargarismes ou bains de bouche

Préparations aqueuses destinées au lavage de la bouche et de la gorge.

Forme pharmaceutique dont l'effet est essentiellement antérieur. Ils doivent être recrachés et non avalés.

Gélule

Forme pharmaceutique constituée par deux cylindres de gélatine fermés à l'une de leur extrémité par une calotte sphérique, s'emboîtant hermétiquement l'une dans l'autre.

Les gélules servent à administrer par voie orale les doses unitaires de poudres actives.

Générique *(generic)*

Forme commerciale d'un principe actif différente de la forme princeps, contenant la même composition qualitative et quantitative de principes actifs, de même forme pharmaceutique et de même bioéquivalence (voir ce terme) démontrée par des études appropriées.

Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique (comprimé, gélule...).

La commercialisation d'un médicament générique ne peut se concevoir qu'après la chute dans le domaine public du brevet de la molécule princeps qui survient 20 ans après le dépôt du brevet. La prescription des génériques est actuellement encouragée par les autorités (voir : substitution) essentiellement pour des raisons économiques (voir substitution).

Gestion de risque

Processus continu, coordonné et intégré à l'ensemble d'une organisation, qui permet l'identification, l'analyse, le contrôle et l'évaluation des risques et des situations à risque qui causent (ou pourraient causer) des dommages à une personne ou à des biens.

En matière de médicament, les nouveaux produits sont mis sir le marché avec un PGR Plan de Gestion des Risques (voir ce terme).

Glossette

Comprimé de petite taille destiné à l'administration de doses unitaires par voie sublinguale.

Glycoprotéine P *(P Glycoprotéin)*

La Glycoprotéine P (aussi appelée PGP), protéine présente à la membrane d'un grand nombre de types cellulaires, assure le transport actif (par hydrolyse de l'ATP) des médicaments hors des cellules. Elle permet ainsi de réduire la pénétration de certains médicaments et de ce fait leur effets indésirables (ou leur toxicité). Cette glycoprotéine, appelée aussi «Multi drug transporter», protège la cellule contre les xénobiotiques en réduisant leur pénétration. L'expression et l'activité de la PGP peuvent donc constituer un facteur limitant à la réponse de certains médicaments.

On peut citer 3 applications. Au niveau de la barrière hémato encéphalique, la PGP protège le système nerveux central (maintien de l'homéostasie) en empêchant le passage des molécules potentiellement toxiques vers le cerveau. Au niveau de la barrière digestive, elle réduit l'absorption de certains médicaments. Son expression dans la plupart des cellules cancéreuses lui permet d'expulser les médicaments antinéoplasiques hors des cellules cancéreuses, expliquant ainsi leur résistance à la chimiothérapie appelée MDR « Multi Drug Resistance » L'inhibition de cette PGP par certains médicaments (vérapamil, quinidine ou dérivés de la ciclosporine) permettrait de s'opposer à la résistance des tumeurs vis-à-vis de certains antinéoplasiques.

Gommes ou mucilages

Matières végétales gonflant dans l'eau en donnant une pâte.

Goutte *(drop)*

Unité de prise d'un médicament sous forme liquide, délivrée grâce à un " compte-gouttes ".

Gravité *(seriousness)*, **Grave** *(serious)*

Qualifie un effet (voir ce terme) (en phase IV, c'est-à-dire en pharmacovigilance) ou un événement (voir ce terme) (lors des essais cliniques en phases I, II ou III) indésirable :

- létal,
- ou susceptible de mettre la vie en danger,
- ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable,
- ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation,
- ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.

Le terme grave apprécie donc les conséquences de l'événement ou de l'effet tandis que sévère (severe en anglais) quantifie plutôt son intensité (voir terme " sévère ") : à ne pas confondre+++

En matière de pharmacovigilance, le médecin doit *obligatoirement* faire la déclaration immédiate au *Centre Régional de Pharmacovigilance* (voir ce terme) de tout effet indésirable *grave* d'un médicament (qu'il l'ait ou non prescrit). De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave d'un médicament doit également le déclarer aussitôt au Centre Régional de Pharmacovigilance. Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le Centre Régional de Pharmacovigilance.

En matière de pharmacodépendance, les mêmes *obligations* s'imposent vis-à-vis des *Centres d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances* (CEIP) (voir ce terme) en cas de pharmacodépendance (voir ce terme) grave ou d'abus (voir ce terme) grave.

Grossiste répartiteur *(wholelaler)*

Entreprise se livrant à l'achat en vue de la vente en l'état aux pharmacies d'officine, des médicaments, produits et objets inclus dans le monopole pharmaceutique, ainsi que divers autres biens de santé (produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, produits diététiques et de régime, pansements, etc.…).

Groupes parallèles *(parallel groups)*

Stratégie d'étude consistant à former deux groupes de patients, l'un recevant le médicament à étudier, et l'autre le placebo (ou le médicament de référence).

On utilise la stratégie des groupes parallèles en pharmacologie clinique (essai clinique comparatif) ou en pharmacoépidémiologie (essai pragmatique, étude de cohorte avec groupe de référence). En pharmacologie clinique, l'essai en groupes parallèles s'oppose à la stratégie de l'essai croisé *(cross over)* (voir ce terme).

Groupe placebo *(placebo group)*

Voir : placebo.

Groupe de référence *(reference group)*

Voir : population de référence.

Groupe témoin *(control group)*

Voir : population de référence.

Guidelines

Terme anglais désignant l'ensemble des guides de pratique pour une pathologie donnée.

Ces "guides de pratique" sont constitués de plusieurs recommandations. En matière de médicaments, il s'agit de recommandations soit de fabrication (bonnes pratiques de fabrication) soit de recherche clinique (bonnes pratiques cliniques pour les essais cliniques) ou expérimentale (bonnes pratiques de laboratoire).

H

Haute Autorité de Santé (HAS)

La Haute Autorité de Santé est un organisme d'expertise scientifique, consultatif, public et indépendant, chargé :

- d'évaluer d'utilité médicale de l'ensemble des actes, prestations à produits de santé pris en charge par l'assurance maladie ;
- de mettre en œuvre la certification des établissements de santé ;
- de promouvoir les bonnes pratiques et le bon usage des soins auprès des professionnels de santé et du grand public.

La HAS formule des recommandations et rend des avis. En matière de médicament la Haute Autorité abrite la Commission de Transparence (voir ce terme) qui établit les ASMR (voir ce terme) et SMR (voir ce terme) concernant les médicaments. Les avis de la Commission de Transparence de la HAS doivent être consultés sur www.has-sante.fr

Hémikrèse

C'est le temps nécessaire pour que la moitié de la dose administrée soit éliminée.

Terme désuet.

Homéopathie *(homeopathy)*

" Méthode consistant à traiter les maladies à l'aide de quantités infinitésimales d'agents qu'on suppose doués de la propriété de produire sur l'homme sain des symptômes semblables à ceux qu'on veut combattre ". (Littré).

L'homéopathie (du grec *homoïos* qui veut dire semblable et de *pathos* maladie), introduite en 1793 par le médecin allemand Hahnemann, utilise le principe des semblables *(" similia similibus curantur "", " les semblables sont guéris par les semblables ").*

Les agents homéopathiques sont administrés à des doses infinitésimales. Les médecins homéopathes affirment que leurs agents homéopathes sont d'autant plus actifs qu'ils sont plus dilués.

L'homéopathie n'a pas démontré à ce jour sa réelle efficacité dans des essais cliniques bien menés. Les médicaments homéopathiques sont soumis, nonobstant quelques aménagements liés à leur spécificité, aux règles applicables aux médicaments.

Le contraire de l'homéopathie est *l'allopathie*.

Hypersensibilisation *(hypersensitization)*

Augmentation de la *réponse* de l'effecteur à la suite de l'administration prolongée d'un médicament.

Exemple : les hormones thyroïdiennes hypersensibilisent le récepteur bêta-adrénergique (et majorent donc les effets bêta-adrénergiques). A différencier d' *up regulation* (voir ce terme) qui concerne le nombre de récepteurs.

I

Iatrogènie *(iatrogeny)*

Etymologiquement : de *iatros* qui signifie “ médecin ” et *gène* qui veut dire “ détermine ”. Selon Ivan Illich (1926-2002), inventeur de ce terme "préjudice subi par les patients à la suite de traitements inefficaces, toxiques ou manquant de sécurité".

Ensemble des conséquences néfastes pour la santé (potentielles ou avérées), résultant de l’intervention médicale (erreurs de diagnostic, prévention ou prescription inadaptée, complications d’un acte thérapeutique) ou de recours aux soins ou de l’utilisation d’un produit de santé.

Le champ de la *iatrogénie* est plus large que celui du médicament, incluant les actions néfastes déterminées par le médecin au cours de son acte thérapeutique : il peut s’agir par exemple d’un effet nocebo, de la rupture d’un cathéter, de l’induction d’un état de dépendance, de l’irradiation d’une zone saine…

En matière de médicament et de *pharmacovigilance,* il faut utiliser le terme d’effet indésirable.

Imputabilité *(imputability, causality assessment)*

Analyse individuelle pour une notification donnée du lien existant entre l’utilisation du médicament et la survenue d’un effet indésirable.

Il s'agit d'une analyse individuelle pour une notification donnée, qui ne peut prétendre étudier le potentiel de dangerosité du Médicament dans l'absolu ou l'importance d'un risque induit par ce médicament dans une population. L’analyse d’imputabilité permet de graduer le lien existant au cas par cas.

Une méthode officielle d'imputabilité est d'utilisation obligatoire en France : elle évalue, elle distingue une imputabilité extrinsèque et une imputabilité intrinsèque (voir ces termes).

Imputabilité extrinsèque *(extrinsic imputability)*

Appréciation du niveau de notoriété d’un effet indésirable médicamenteux.

Cette appréciation est qualifiée d’*extrinsèque* car elle ne repose pas sur l’analyse du cas mais sur celle de données extérieures, telles que la publication de cas similaires dans la littérature médicale ou des notifications faites à une structure de pharmacovigilance.

La méthode française d’imputabilité retient un score d’imputabilité extrinsèque ou encore *bibliographique (B)* à quatre degrés, allant de 0 (aucune mention antérieure de cet effet indésirable) à 3 (effet notoire, largement décrit).**Imputabilité intrinsèque** *(intrinsic imputability)*

Analyse du degré de responsabilité d’un médicament dans la survenue d’un événement indésirable chez un patient donné, en tenant compte uniquement des caractéristiques propres de l’observation (et non du degré de notoriété ou “ imputabilité extrinsèque ”).

L’analyse ne prend en compte que des informations “intrinsèques”, c’est-à-dire tirées du cas observé. Le score d’imputabilité intrinsèque de la méthode française d’imputabilité résulte de l’analyse successive de critères :

A –Chronologiques :

1 - le caractère évocateur du délai d’apparition de l’événement indésirable (*challenge*),
2 - l’évolution de l’événement en cas d’interruption du traitement (*dechallenge*),
3 - l’éventuelle réapparition de la symptomatologie en cas de reprise du traitement (*rechallenge*),

B – Sémiologiques :

1 - le caractère *évocateur* de la symptomatologie observée,
2 - l’existence d’un *facteur favorisant* la survenue d’un effet indésirable de ce type,
3 - *l’absence*, après un bilan approprié, d’une *autre étiologie* évidence de l’événement observé,
4 - le résultat d’un éventuel *examen complémentaire* pertinent et fiable pour juger de la responsabilité du médicament dans la survenue de cet événement.

Le croisement des scores chronologiques (S) et sémiologiques (S) permet de définir ***l’imputabilité intrinsèque (I) classée de 0 à 4:***

- ***I 0 : “ paraissant exclue ”***
- ***I 1 : “ possible ”***
- ***I 2 : “ plausible ”***
- ***I 3 : “ vraisemblable ”***
- ***I 4 : “ très vraisemblable ”.***

Imputable *(attributable)*

Synonyme d'attribuable.

En pharmacovigilance, on désigne par le terme “ imputable ” un cas d’événement indésirable pour lequel on dispose d’une information suffisante, en quantité et en qualité pour permettre une analyse d’imputabilité (à la fois intrinsèque et extrinsèque). Par exemple, on pourra indiquer : parmi les 150 cas recueillis dans cette enquête, 92 seulement ont été imputables.

Inattendu *(unexpected)*

Voir : effet indésirable inattendu.

Incidence *(incidence)*

Nombre de *nouveaux* cas d’un événement survenus dans une population au cours d’une période donnée (exemple : cas incidents, incidence annuelle).

En langage courant, le terme incidence est fréquemment utilisé pour désigner un taux d’incidence. Exemple : une incidence de 3 pour 1000.

Incompatibilité *(incompatibility)*

Situation où le mélange hors de l'organisme de plusieurs substances aboutit à une préparation impossible à administrer (par la voie choisie), inefficace ou dangereuse (précipitation, floculation).
On parle encore d'incompatibilité physicochimique entre deux médicaments.

Index thérapeutique *(therapeutic index)*

Rapport de la dose de principe actif estimée toxique à la dose estimée efficace dans une indication donnée.
En théorie, plus ce rapport est grand, plus le médicament est maniable. Pour des médicaments à index thérapeutique étroit, la dose toxique étant très proche de la dose se révélant efficace chez la majorité des sujets, la posologie devra êrte ajustée avec précision.

Index de sécurité absolue

En pharmacologie pré clinique (expérimentale), c'est le rapport entre la dose létale 0 (c'est-à-dire la dernière dose n'entraînant pas le décès) et la dose efficace 100 % (celle entraînant l'effet pharmacologique recherché chez 100 % des sujets) (voir ces termes).

Indications *(indications)*

Pathologies dans lesquelles l'utilisation d'une spécialité pharmaceutique est autorisée par l'AMM.
Un médecin qui prescrit un médicament en dehors de ses indications autorisées (c'est-à-dire validées après analyse des essais cliniques bien menés par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), sans pour autant se placer dans le cadre d'une recherche, le fait donc sous sa propre responsabilité. En cas d'accident, celle-ci peut être engagée sur le plan professionnel et civil voire sur le plan pénal. Une spécialité pharmaceutique ne peut donner lieu à prise en charge ou à remboursement par les caisses d'assurance maladie que si ses indications thérapeutiques sont celles retenues par l'AMM. Le médecin prescrivant une spécialité pharmaceutique en dehors des indications thérapeutiques doit le signaler sur l'ordonnance support de la prescription (indiquer la mention " *non remboursable* ") à côté de la dénomination de la spécialité. Le respect des indications de l'AMM doit constituer la base de la pratique médicale, non par banal souci bureaucratique d'une décision administrative, mais par respect des données validées (voir ce terme) pour la prescription de vrais médicaments à l'efficacité et à la sécurité établies.
L'ANSM ou l'EMA (voir ces termes) libellent les indications de la façon suivante sur le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit (voir ce terme) :

- ***Pour les pathologies graves*** :
  - les indications thérapeutiques sont portées *directement* sans mention particulière lorsque leur efficacité est démontrée par des essais cliniques contrôlés ;
  - les indications thérapeutiques sont précédées de " *proposé dans…* " lorsque des essais contrôlés permettent de présumer une activité thérapeutique et qu'il n'existe par ailleurs aucune alternative thérapeutique.
- ***Pour les pathologies à caractère bénin*** :
  -les indications thérapeutiques sont précédées de " *utilisé dans…* " lorsque, en l'absence d'essais cliniques contrôlés, leurs indications traduisent une pratique d'utilisation. Progressivement, les révisions des AMM validées réduisent le nombre des spécialités pharmaceutiques de cette dernière catégorie.

Indice de Pearl *(Pearl index)*

Nombre destiné à apprécier l'efficacité d'un médicament contraceptif : nombre de grossesses pour 100 femmes sexuellement actives sous contraception pendant un an (ou pour 100 années – femmes).

Induction enzymatique *(enzymatic induction)*

Les enzymes du réticulum endoplasmique hépatique sont les principales enzymes de biotransformation des médicaments. L'activité de ces enzymes peut être augmentée (induite) par certains médicaments dits « inducteurs enzymatiques ».Les inducteurs enzymatiques stimulent donc le catabolisme des autres médicaments prescrits (appelés médicaments « substrats ») utilisant les mêmes enzymes de métabolisation que lui. Ainsi, le médicament « inducteur enzymatique » diminuera les concentrations plasmatiques de ces médicaments « substrats » en réduira finalement leurs effets.
Les principaux *médicaments* inducteurs sont représentés par (**en gras** ceux avec lesquels on s'attend à des interactions cliniques particulièrement importantes) :

- ***les antiépileptiques de première génération :*** **phénobarbital (Gardénal®), phénytoïne (Dihydan®), carbamazépine (Tégrétol®), primidone (Mysoline®)…**
- certains *anti-infectieux*
  - antibactériens antituberculeux : **rifampicine (Rifadine®, Rimactan®),** rifabutine (Ansatipine®)
  - antirétroviraux : éfavirenz (Sustiva®), névirapine (Viramune®)…
- **le millepertuis** (« mille trous »), plante utilisée (et commercialisée sous le nom de Prosoft® ou Mildac®) comme antidépresseur.
- Certains constituants de la fumée de ***tabac*** se comportent aussi comme des inducteurs enzymatiques.
- L'*alcool* agit comme un inducteur enzymatique lors d'utilisation chronique.

Voir : cytochrome P450.

Information pertinente *(pertinent information)*

L'information apportée par un essai clinique est dite pertinente vis-à-vis des problèmes qui se posent au prescripteur d'un médicament à la condition :

1° que les objectifs d'étude correspondent à ceux du médecin en pratique quotidienne, et plus précisément à ceux qu'attend le malade de son appel au médecin

2° que l'étude ait été conduite dans des conditions et sur des malades semblables à ceux que rencontre le prescripteur ;

3° que l'essai ait été méthodologiquement correct et bien conduit.

Inhalation *(inhalation)*

Procédé consistant à respirer profondément un principe médicamenteux à l'état de gaz, de vapeur ou de fumée.

En vue d'une action locale plus ou moins profonde sur l'arbre respiratoire, l'inhalation peut être réalisée au moyen d'un " inhalateur " ou plus simplement d'un bol et d'une serviette. La combustion de poudre ou l'usage de cigarettes sont totalement abandonnés.

Le passage des principes actifs à travers l'alvéole pulmonaire est la base de l'anesthésie par inhalation.

Le terme d'inhalation est actuellement couramment utilisé pour désigner l'administration de poudre ou de pulvérisation à visée anti-asthmatique au moyen de dispositifs variés brevetés.

Inhibition enzymatique *(enzymatic inhibition)*

Les enzymes microsomales du réticulum endoplasmique hépatique sont les principales enzymes de biotransformation du médicament. L'activité de ces enzymes peut être diminuée (inhibée) par des médicaments.

Un médicament " inhibiteur enzymatique " inhibe donc le catabolisme des médicaments prescrits utilisant le (ou les) même(s) enzyme(s) de métabolisation que lui. Le médicament " inhibiteur enzymatique " augmentera les concentrations plasmatiques de ces médicaments « substrats » et en majorera finalement leurs effets (favorables comme indésirables).

L'inhibition (à l'inverse de l'induction) s'exerce plus sélectivement au niveau d'un ou, plus rarement, deux CYP. Nous présentons ici une liste (non exhaustive) des principaux médicaments inhibiteurs enzymatiques (**en gras** ceux avec lesquels on s'attend à des interactions cliniques particulièrement importantes) :

1. *Les inhibiteurs du CYP 3A 4/5*
   - *Certain anti infectieux*
     - **a. les macrolides (« *mycine* «)** (sauf la spiramycine)
     - **b. les antirétroviraux de la famille des anti protéases (« *avir* »)**
     - **c. les antifongiques azolés (« *conazole* »)**
   - *Certains cardiotropes*
     - **d.** les anticalciques bradycardisants (diltiazem Tildiem®, vérapamil Isoptine®)
     - **e. l'amiodarone Cordarone®**
     - **f.** Certains anticancéreux : les inhibiteurs de protéine-tyrosine kinase (« *tinib* ») ; chef de file imatinib Glivec®
   - ***Le jus de pamplemousse.***

2. *Les inhibiteurs du CYP 2D 6*
   - **Surtout les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (antidépresseurs) : fluoxétine Prozac®, paroxétine Deroxat® , sertraline Zoloft® , citalopram Seropram® , escitalopram Seroplex® , venlafaxine Effexor®, duloxétine Cymbalta®.**
   - **La terbinafine, un antimycosique.**

3. *Les inhibiteurs du CYP 1A 2*
   - **Un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (antidépresseur) : fluvoxamine**
   - Les fluoroquinolones (« fl*oxacine* ») et surtout la ciprofloxacine

4. *Les inhibiteurs du CYP 2C 9*
   - **Les antifongiques azolés (« *conazole* »)**
   - Deux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (antidépresseurs) : fluoxétine Prozac®, fluvoxamine Floxyfral®.

5. *Les inhibiteurs du CYP 2C 19*
   - **Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (antidépresseurs) : fluoxétine Prozac®, fluvoxamine Floxyfral®.**
   - Les inhibiteurs de la Pompe à Protons (« *prazole* »)
   - Le voriconazole, un antifongique azolé.

L'*alcool* en administration aiguë réduit l'activité du cytochrome P450 et ralentit le métabolisme du médicament : c'est un inhibiteur enzymatique. Au contraire, il se comporte comme un inducteur enzymatique lors d'utilisation chronique.

Voir : cytochrome P450.

Inscription sur la liste des spécialités remboursables

Décision administrative qui fait l'objet d'un arrêté publié au Journal Officiel par laquelle, à la demande du titulaire de l'AMM, une spécialité pharmaceutique peut donner lieu à une prise en charge par les Caisses d'Assurance Maladie (si elle est prescrite dans les indications thérapeutiques retenues par un professionnel habilité) (voir: indications).

L'inscription est accordée pour une durée de 5 ans renouvelable s'il est démontré que la spécialité apporte soit une Amélioration du Service Médical Rendu (voir ce terme), soit une économie dans le coût du traitement médicamenteux.

Insu *(blind)*

Méconnaissance, prévue et organisée par le protocole d'un essai clinique, de la réalité ou de la nature de l'exposition d'un sujet ou d'un groupe à un médicament.

Traduction littérale du terme anglais *blind* à laquelle on doit préférer le terme d'insu.

Dans l'essai en simple insu *(simple blind clinical trial),* le malade ne connaît pas le type de médicament qu'il reçoit. Dans l'essai en double insu *(double blind clinical trial),* ni l'investigateur, ni le malade ne connaissent la nature du traitement. Dans l'essai en triple insu *(triple blind clinical trial),* l'analyse statistique est, de plus, réalisée avant la levée des codes d'insu, donc sans connaître la nature des traitements comparés. Cette technique permet de minimiser les biais d'information.

La mise en œuvre de l'insu *(blinding)* exige généralement la préparation de formes pharmaceutiques spécifiques à l'essai, parfaitement identiques dans leur présentation, dont la seule différence (uniquement identifiable par un code) est la nature des ingrédients, actifs ou non, que l'on veut comparer. Le code, connu seulement de l'organisateur de l'essai, est levé en fin de période d'étude (ou avant si des impératifs de sécurité l'exigent).

Il est donc incorrect de parler de " simple aveugle " ou de " double aveugle " ou de " levée d'aveugle ". On doit utiliser le terme " simple insu ", " double insu " ou " levée d'insu ".

Intensité (severity)

Importance et retentissement d'un effet indésirable sur la vie quotidienne d'un malade.

On parle généralement d'un effet indésirable *sévère* (voir ce terme)

Intention de traiter *(intension to treat)*

On parle d'analyse en Intention de Traiter (ITT) lorsque, dans un essai clinique, au moment de l'analyse finale, on analyse les résultats de tous les patients dés lors qu'ils ont ont débuté l'essai (même s'ils n'ont pris qu'une seule dose).

S'oppose à l'analyse en per protocole qui n'inclut que les malades ayant terminé l'essai. Cette dernière méthode (per protocole) avantage le médicament à l'étude en sélectionnant arbitrairement les malades ayant terminé l'essai. Elle n'est donc pas valide méthodologiquement.

Interaction médicamenteuse (*drug interaction*)

Modification de l'effet (pharmacologique ou indésirable), obtenu ou attendu avec un médicament, du fait de la prise simultanée d'une autre substance (médicamenteuse ou non, comme par exemple l'alimentation).

On parle d'interaction d'ordre *pharmacocinétique,* si le second médicament modifie, à un niveau quelconque, la pharmacocinétique, du premier (par exemple, en accélérant ou ralentissant son métabolisme hépatique ou son élimination urinaire).

Dans les interactions d'ordre *pharmacodynamique,* le second médicament ne modifie pas la pharmacocinétique du premier mais agit, à un niveau quelconque, sur son mécanisme d'action en l'inhibant *(antagonisme)* ou en le renforçant *(potentialisation).*

On parle *d'interaction compétitive* lorsque l'interaction pharmacodynamique résulte de la fixation de deux médicaments sur le même site actif [Exemple : un antiparkinsonien agoniste dopaminergique et un neuroleptique (qui est un antagoniste dopaminergique)] et *d'interaction physiologique* lorsque l'interaction résulte de l'action de deux médicaments agissant sur deux fonctions physiologiques différentes mais dont les effets s'ajoutent (ou se contrarient) (Exemple : hypotension orthostatique lors de l'association d'un diurétique et d'un alpha bloquant).

Le dictionnaire Vidal possède un supplément annuel " Interactions médicamenteuses " présentant celles-ci en quatre niveaux de gravités, classés par ordre décroissant :

- *Contre-indication* : il s'agit d'une contre-indication, en principe absolue : par exemple : cisapride + macrolides.
- *Association déconseillée* : il s'agit d'une contre-indication relative, l'association devant être de préférence évitée, sauf mise en œuvre de mesures adaptées dans des situations par exemple : énoxacine + fenbufène.
- *Précaution d'emploi* : il s'agit du cas le plus général : l'association est possible en respectant les recommandations brièvement décrites.
- *A prendre en compte* : ce libellé est destiné à attirer l'attention sur le risque de l'interaction. Aucune conduite à suivre, générale et systématique, ne pouvant être préconisée, il revient au praticien de se déterminer sur l'opportunité de prescrire (par exemple : substances dont les effets anticholinergiques s'ajoutent) et/ou sur les conditions de prescription dans les domaines très spécialisés (par exemple : associations avec les cytostatiques ou la ciclosporine).

En pratique : on retrouvera les principales interactions médicamenteuses sur le site Internet de l'ANSM : http://ANSM.sante.fr ou sur le supplément annuel (et donc actualisé) de la Revue Prescrire intitulé « Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses : comprendre et décider » Site : www.prescrire.org

Intervalle de confiance *(confidence interval)*

Ensemble des valeurs d'un paramètre estimé dans un échantillon ayant une probabilité donnée d'inclure la vraie valeur, inconnue, de ce paramètre.

On présente habituellement l'intervalle de confiance à 95 %, c'est-à-dire l'ensemble des valeurs mentionnées regroupant 95 % des valeurs expérimentales. Si on observe par exemple 4 cas d'un évènement au cours du suivi de 1800 patients exposés à un médicament, on obtient une fréquence de 2/1000. L'intervalle de confiance à 95 % fréquence s'étend de 0,6/1000 à 6/1000, ce qui signifie que la vraie valeur de cette fréquence a 95 chances sur une de se situer dans cette fourchette.

Intervalle Thérapeutique

Voir Zone Thérapeutique.

Interventionnel(le) *(interventional, non-observational)*

Caractérise une situation dans laquelle le cours naturel des événements est volontairement modifié pour les besoins d'une recherche, généralement pour créer artificiellement des situations ou des groupes en vue de les comparer.

Interventionnel s'oppose donc à observationnel (voir " étude observationnelle ") et a un sens proche de celui d'expérimental (voir ce terme).

Investigateur *(investigator)*

Médecin qui dirige et surveille la réalisation de la recherche biomédicale, selon un protocole imposé, pour le compte d'un promoteur. L'investigateur doit justifier d'une expérience appropriée, informer les sujets de l'étude et leur faire signer un consentement éclairé par écrit.

ISDB (International Society of Drug Bulletins)

Réseau international de revues indépendantes d'information et de formation sur le médicament.

Les membres de l'ISDB publient des informations comparatives indépendantes sur le Médicament reposant sur des données validées afin d'aider les professionnels de santé à améliorer leurs pratiques de prescription tout en servant au mieux les intérêts des patients.

En France, La Revue Precrire (voir ce terme) et BIP31.fr (www.bip31.fr) sont les 2 seules revues membres de l'ISDB

L

La Revue Prescrire

Voir : Revue Prescrire.

Lavement *(enema)*

Solution ou suspension destinée à être introduite dans le rectum.

Selon leur finalité, on distingue des lavements évacuateurs, médicamenteux ou nutritifs.

Lettres aux Professionnels de Santé, Lettres aux Prescripteurs *(Dear Doctor Letter)*

La lettre aux professionnels de Santé est un moyen d'informer rapidement les Professionnels de Santé (Médecins, Pharmaciens ou autres Professionnels de Santé), de la survenue de problèmes de Santé Publique (survenue le plus souvent d'effets indésirables graves et/ou inattendus) liés à l'utilisation des médicaments ainsi que des mesures prises pour les prévenir.

La rédaction de cette lettre, généralement envoyée par les laboratoires pharmaceutiques, dans le cadre de la Pharmacovigilance, fait l'objet d'une collaboration étroite entre l'unité de pharmacovigilance de L'ANSM et le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché. Elle comporte les caractéristiques du risque identifié, les mesures correctrices prises en accord avec l'ANSM et les modifications apportées au résumé des caractéristiques du produit (RCP). Ces modifications concernent le plus souvent les rubriques "effets indésirables", "mises en garde et précautions d'emploi" ou "interaction", mais également dans certains cas les rubriques "grossesse", "surdosage" ou "contre-indications". L'accord préalable du Directeur Général de l'ANSM est nécessaire à la diffusion de ce courrier.

Liaison plasmatique (ou liaison protéique) *(protein bidnding)*

Voir fixation protéique.

Ligand *(ligand)*

Toute entité chimique (médicament, neurotransmetteur…) se liant à un récepteur d'une manière sélective et saturable.

Liste I, Liste II, Stupéfiants

Listes des substances vénéneuses auxquelles sont inscrits un grand nombre de principes actifs médicamenteux en fonction des risques directs pour la santé lors d'une utilisation incorrecte.

La liste I se caractérise par un cadre rouge sur le conditionnement du médicament : produit dit " toxique " comprend les substances aux risques les plus élevés. La présentation doit se faire sur ordonnance (non renouvelable sans mention du prescripteur).

Pour la liste II, le conditionnement porte un cadre vert : substance " dite dangereuse ".

Les " stupéfiants " représentent la troisième liste de médicaments considérés comme substances vénéneuses. Leur conditionnement se caractérise par un double cadre rouge. Ils doivent être stockés dans une armoire à pharmacie fermée à clé. Ils sont prescrits sur une ordonnance sécurisée (voir ce terme).

Liste des médicaments agréés aux collectivités

Médicaments dont l'utilisation est autorisée dans le cadre de l'Assurance Maladie, dans les hôpitaux publics.

Loi sur les Recherches biomédicales (Loi relative à la Santé Publique du 9 août 2004)

La loi de santé publique constitue la transposition de la directive européenne dans le droit Français. La loi de santé publique a une vision plus large que la directive européenne et s'applique à l'ensemble des recherches. La recherche biomédicale est définie comme : « Essai (ou expérimentation) organisé et pratiqué sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. »

Lotion *(lotion)*

Préparation aqueuse, parfois légèrement alcoolisée, contenant en suspension ou en solution diverses substances médicamenteuses, destinée à une application sur la peau ou les muqueuses.

M

Marge thérapeutique *(therapeutic range)*

Zone comprise entre, d'une part la *dose* minimale au-dessous de laquelle le médicament est le plus souvent inactif et, d'autre part la dose maximale au-dessus de laquelle apparaissent le plus souvent des effets indésirables dose dépendants.

La marge thérapeutique concerne la *dose* alors que la fourchette thérapeutique (voir ce terme) a trait aux *concentrations*.

Matériovigilance

Voir Dispositifs Médicaux (DM).

MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

Formule permettant d'évaluer la function rénale : Clairance de la Créatinine (ml / min) = K X 170 X Cr -0,999 X âge -0,176 X U -0,170 X Albumine 0,318 avec K = 1 chez l'homme et 0,762 chez la femme, Cr = créatinémie en mg / dl, U = l'urémie en mg / dl. L'albumine s'exprime en g / dl. Il convient de multiplier par 1,18 pour les afro-américains.

Pour les médicaments, les recommandations utilisent le Cockroft (voir ce terme), même pour les sujets âgés.

Médecine factuelle *(evidence based medicine)*

Voir données actuelles de la science (DAS).

Médicament *(drug, medicine, medication)*

" Toute substance ou composition, présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal (…) en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique " (Article L.5111-1 du Code de la Santé Publique).

Les vaccins, les produits de contraste et autres agents de diagnostic, les solutés de perfusion, les produits dérivés du sang, les contraceptifs oraux… sont donc des médicaments.

Cette définition crée au point de vue juridique *trois catégories de médicaments* : les médicaments par composition, les médicaments par présentation, les médicaments par fonction.

- On parle de médicament par *composition* lorsque la présence d'un ingrédient particulier confère au produit la qualité de médicament : par exemple, une substance " vénéneuse " dans un cosmétique.
- Les médicaments par *présentation* sont donc des substances " présentées comme ou possédant des propriétés ". Ainsi, la notion de médicament repose sur l'intention du fabricant et du vendeur (et non sur le produit). Cette définition a pour but la lutte contre le charlatanisme et implique une sanction administrative, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou une inscription à la Pharmacopée.
- Les médicaments par *fonction* se définissent, au contraire, objectivement par leur qualité intrinsèque : par leurs propriétés pharmacologiques, ils interviennent sur les fonctions organiques du sujet. C'est ainsi que les estroprogestatifs, les produits de contraste radiologiques ou les vaccins sont des médicaments par fonction.

Médicament biologique

Un médicament biologique est un médicament produit à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivant de ceux-ci, comme les vaccins, les facteurs de croissance ou les médicaments dérivés du sang.

Pour un générique de médicament biologique, on parle de biosimilaire (voir ce terme) et non de générique (voir ce terme).

Médicament biosimilaire

Voir Biosimilaire

Médicament d'exception

Son coût constitue un enjeu économique particulier. Son remboursement est soumis à des règles spécifiques (en particulier utilisation d'un imprimé délivré par les Caisses).

Médicament essentiel *(essential drug)*

Médicament dont les principes actifs figurent sur une liste établie par l'OMS depuis 1977 (et régulièrement mise à jour) comportant actuellement 325 principes actifs.

L'élaboration de cette liste repose sur le constat qu'une proportion notable de malades peut être traitée avec un nombre restreint de médicaments. La liste des médicaments essentiels est utilisée, dans les pays ou l'accessibilité au médicament est rendue difficile par la faiblesse du niveau de revenu des populations, dans le but de déterminer des priorités de santé publique.

Médicament générique *(generic drug)*

Voir : générique.

Médicament Homéopathique :

Tout médicament obtenu à partir de produits, substances ou compositions appelés souches homéopatiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée française ou, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre Etat membre de la Communauté européenne. Un médicament homéopathique peut aussi contenir plusieurs principes

Médicament à prescription restreinte

1-Médicament réservé à l'usage hospitalier : médicament prescrit et délivré à l'hôpital.

2-Médicament de prescription hospitalière : prescrit uniquement par des médecins hospitaliers.

3-Médicament à prescription initiale hospitalière. La première prescription est obligatoirement rédigée dans un établissement de soins public ou privé, mais la délivrance du médicament et des ordonnances de renouvellement peut être réalisée dans n'importe quelle pharmacie. La prescription peut, dans certains cas, être réservée à certains prescripteurs ayant des qualifications définies (spécialistes ou médecins exerçant dans des Services hospitaliers définis).

4-Médicament à surveillance particulière : nécessité de suivre spécialement par des examens cliniques ou biologiques définis les malades traités par ce médicament durant toute la durée du traitement. Le renouvellement de l'ordonnance est subordonné au respect de ces règles.

Médicament non remboursable

Médicament dont le coût n'est pas pris en charge par l'Assurance Maladie.

Médicament orphelin *(orphan drug)*

Médicament destiné au traitement des maladies rares (encore appelées orphelines).

Médicament radio pharmaceutique *(radiopharmaceutics)*

Tout médicament contenant un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides [et incorporés à des fins de diagnostic (imagerie) ou thérapeutique].

Médicament remboursable

Médicament dont le coût est pris en charge, totalement ou partiellement, par l'Assurance Maladie.

Médicamentation

La « médicalisation » consiste en une prise en charge médicale de situations qui habituellement, n'en sont pas l'objet.

La « médicamentation » s'utilise en Pharmacologie Sociale (voir ce terme) pour désigner la prise de médicaments dans ces conditions de médicalisation : vieillissement, rides, impuissance, deuil…

Médication familiale (ou médicament d'automédication) *(OTC Drug, Over The Counter Drug)*

Spécialité pharmaceutique prévue et conçue pour être utilisée sans l'intervention du médecin (au besoin avec le conseil du pharmacien).

Ce type de médicament est actuellement officiellement désigné comme des Médicaments à Prescription Médicale Facultative (PMF) (voir ce terme).

Médication officinale

Synonyme de médication familiale.

Medicines and Health care products Regulatory Agency (MHRA)

Agence anglaise des Produits de Santé.

Désigne l'Agence du Médicament du Royaume-Uni (qui règle la politique des produits de santé en Angleterre). Elle diffère de l'Agence Européenne du Médicament (European Medicines Evaluation Agency) en charge de la politique du Médicament au sein de l'ensemble de la Communauté Européenne qui siège, elle aussi, à Londres.

Mentions légales

Liste des caractéristiques scientifiques, techniques et socio-économiques d'une spécialité pharmaceutique devant obligatoirement figurer sur tout document d'information ou de publicité destinée aux professionnels de santé.

Synonyme de Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (voir ce terme) ou Annexe I.

Messagers *(messengers)*

Substances chimiques responsables de la transmission de l'information dans l'organisme.

Les messagers comprennent les *neuromédiateurs*, les *hormones*, les *neuro-hormones* et les *autacoïdes*.

Mésusage *(misuse)*

Utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit non conforme à l'Autorisation de Mise sur le Marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonne pratique *(JO du 8 octobre 2013).*

Meta analyse *(meta-analysis)*

Méthode statistique combinant les résultats de plusieurs essais cliniques menés sur le même thème pour en faire une synthèse.

Le but poursuivi est l'estimation de la force de l'association et l'obtention d'une plus grande puissance statistique ou d'une plus grande précision de l'estimation. A ne pas confondre avec revue systématique (voir ce terme).

Métabolite *(metabolite)*

En pharmacologie, substance produite par la transformation *in vivo* d'un médicament.

Un médicament est généralement transformé dans l'organisme en plusieurs métabolites de structures chimiques différentes. Selon les cas, un métabolite peut être actif et conserver un effet pharmacologique, inactif, réactif ou toxique.

Méthode d'imputabilité (*causality assessment method)*

Démarche formalisée ayant pour but d'estimer le degré de plausibilité que la prise d'un médicament soit la cause d'un événement indésirable chez un sujet donné.

Voir " imputabilité ".

Me Too Drug

Etymologiquement : " moi aussi médicament " (voir : équivalent thérapeutique).

Modulateur allostérique *(allosteric modulator)*

Molécule ou médicament se fixant sur un récepteur mais sur un site différent du site de liaison de l'agoniste naturel.

Il existe des modulateurs allostériques positifs (par exemple, les benzodiazépines sur le récepteur GABA-AA) qui renforcent l'effet de l'agoniste, et des modulateurs allostériques négatifs (par exemple, le flumazénil sur le récepteur GABA-A) qui diminuent l'effet de l'agoniste.

Molécule

Le mot « molécule » n'est approprié à propos de médicament que dans deux circonstances

- lorsqu'on parle très précisément de chimie (par exemple C8H9NO2 pour le paracétamol) ;
- pour une substance sans AMM. Celle-ci ne deviendra « médicament » que lors de l'AMM (voir ce terme), puisque l'AMM fait d'une molécule (ou d'une substance) par définition un médicament.

Molécule mère *(parent drug)*

Molécule administrée qui après des réactions de biotransformations (voir ce terme) va produire des métabolites (voir ce terme).

A différencier de pro-médicament (voir ce terme).

Monographie

Voir Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Moniteur d'Essai Clinique

En pratique, équivalent d'Assistant de Recherche Clinique (ARC) voir ce terme.

Monopole pharmaceutique

Ensemble des activités réservées aux pharmaciens.

Multicentrique *(multicentre)*

Se dit d'une recherche (étude ou essai) réalisée dans des sites différents et donc par plus d'un investigateur, selon un protocole et des modalités *identiques*.

Mutagénèse *(mutagenesis)*

Etude des substances capables de produire des modifications transmissibles au patrimoine héréditaire. Le terme de toxicologie génétique lui est quelquefois préféré. Les études de mutagenèse font partie des 5 dossiers des études de toxicologie (voir ce terme) obligatoires pour l'AMM d'un nouveau médicament.

N

Neuromédiateurs ou médiateurs ou médiateurs chimiques *(neuromediators)*

Messagers chimiques responsables de la transmission de l'information au niveau des synapses entre neurones (ou entre neurones et effecteurs).

Neuromodulateurs *(neuromodulators)*

Substances chimiques modifiant la transmission de l'information par les neuromédiateurs au niveau des synapses.

Niveaux de Preuve *(levels of evidence)*

Gradation standardisée de la validité scientifique d'une étude (en fonction de la qualité de sa méthodologie et de sa réalisation, de l'analyse de ses résultats et de la pertinence de ses conclusions).

Le *niveau 1* correspond soit aux essais comparatifs avec tirage au sort (randomisés) de forte puissance, soit aux méta analyses d'essais comparatifs avec tirage au sort (randomisés) soit aux analyses de décision fondées sur des études bien menées.

Le *niveau 2* correspond soit aux essais comparatifs avec tirage au sort (randomisés) de faible puissance, soit aux études comparatives sans tirage au sort (non randomisées) bien menées soit aux études de cohortes.

Le *niveau 3* inclut les études cas-témoins.

Le *niveau 4* concerne soit les études comparatives comportant des biais importants, soit les études rétrospectives, soit les séries de cas, soit les études épidémiologiques descriptives (études transversales, longitudinales)

En fonction d'une échelle préétablie de niveau de preuve, il est ainsi possible de classer systématiquement la lecture médicale en fonction de la qualité méthodologique intrinsèque de chaque étude. On attribue ensuite un score à chaque recommandation selon le niveau de preuve :

- le *grade A*, " preuve scientifique établie ", correspond au niveau 1 ;
- le *grade B*, " présomption scientifique ", correspond au niveau 2
- le *grade C*, " faible niveau de preuve scientifique ", inclut les niveaux 3 et 4

NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level)*

En Français, dose sans effet toxique: plus forte dose ne provoquant aucun effet indésirable chez l'animal.

En Pharmacologie Clinique (voir ce terme), lors des essais cliniques de Phase I (voir ce terme), on débute l'administration au volontaire sain par une dose au maximum égale à 1 / 10ème de la NOAEL.

Nocebo *(nocebo)*

Effet indésirable constaté avec un médicament indépendamment de tout effet pharmacologique. Il correspond donc aussi aux effets indésirables du placebo. Voir : effet placebo.

Nombre de patients à traiter ***(Number Needed to Treat, NNT)***

Nombre de patients à traiter pour obtenir un effet lié à un médicament.

Le NNT est obtenu à partir du risque absolu (voir ce terme). Par exemple, si la mortalité sous placebo est de 4% et de 2% sous le médicament à l'étude, la réduction du risque absolu (RRA) de mortalité est de 2%. Le NNT (=1/RRA exprimé en valeur décimale, soit de 1/ 0,02) est de 50 : il faudra traiter 50 malades avec ce nouveau médicament pour sauver une vie. Ce mode d'expression des résultats en Pharmacologie Clinique est parlant et doit être développé.

Notice

Document d'information accompagnant un médicament et destiné à l'utilisateur. La notice est une annexe de l'AMM.

Au même titre que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) , il est validé par l'AMM.

Notification *(notification)*

Désigne soit un cas d'événement indésirable rapporté par un observateur (généralement un médecin) à un système de surveillance (*report, case report)*, soit le fait de rapporter un cas à ce système *(reporting).*

Synonyme de signalement (voir ce terme).

Notification spontanée *(spontaneous reporting)*

Méthode de surveillance *passive* reposant sur le regroupement, à l'échelon d'un territoire, des cas d'effets indésirables d'un médicament déclarés, postérieurement à sa mise sur le marché. La population surveillée inclut théoriquement l'ensemble des patients traités par le médicament dans le territoire géographique considéré.

Dans la notification spontanée des effets indésirables des médicaments, l'observateur d'un effet indésirable doit en faire part au Centre Régional de Pharmacovigilance.

Même si la déclaration des effets indésirables a été rendue obligatoire dans certains pays (la France notamment), la notification spontanée réalise exceptionnellement une collecte exhaustive de l'ensemble des cas survenus. Elle ne renseigne pas sur les conditions d'exposition et la taille de la population traitée par le médicament, ce qui rend difficile le calcul d'un taux d'incidence ou d'un risque. Elle est cependant irremplaçable comme moyen d'identification précoce d'effets indésirables inconnus jusqu'alors (rôle d'alerte).

Dans certains cas, le mode de surveillance peut reposer sur un système de recueil moins aléatoire : envoi préalable de fiches de recueil à des prescripteurs, visites ou appels réguliers de ces prescripteurs, constitution d'un réseau télématique ou informatique. On parle alors parfois de notification facilitée ou suscitée *(suscited, prompted reporting).*

O

Observance *(compliance)*

Respect par un malade des règles d'utilisation d'une thérapeutique, médicamenteuse ou non, qui lui a été prescrite.

Un malade est dit observant (*compliant*) si son comportement ne s'écarte pas significativement de ce qui est attendu et non observant (*non compliant*) dans le cas contraire.

La connaissance de l'observance, parfois difficile en pratique, est fondamentale pour interpréter certaines inefficacités thérapeutiques ou effets indésirables.

Odds

Terme anglais d'origine turfiste traduit en français par " cote " (voir ce terme).

Odds ratio *(odds ratio)*

Rapport de deux cotes. (Cote : probabilité pour qu'un événement survienne divisé par la probabilité que cet événement ne survienne pas).

Dans une étude cas-témoins, il est courant de calculer le rapport des cotes d'exposition au facteur étudié chez les cas et les témoins

	Cas	Témoins
Exposés	*a*	*b*
Non exposés	*c*	*d*

$$\text{Odds ratio} = (a/c) / (b/d) = \frac{ad}{bc}$$

En pharmacologie, l'odds ratio quantifie la force de l'association entre l'exposition médicamenteuse et la présence d'un événement donné [effet désirable (essai clinique) ou indésirable (étude de pharmacovigilance)].

Lorsque l'événement considéré est rare (incidence ≤1/10 ou 1/100) le RC est une bonne estimation du RR.

$$RR = \frac{a/a+b}{c/c+d} \simeq \frac{a/b}{c/d} \simeq \frac{a/d}{b/c}$$

En effet, la valeur estimée du RC est comparée à 1. Si le RC est égal à 1, il n'y a pas d'association entre l'événement étudié et l'exposition. Si le RC est supérieur à 1, il y a une association positive entre événement et exposition, s'il est inférieur à 1, il y a une association négative.

Le RC est une estimation de la valeur réelle de l'association événement/exposition. Il est donc présenté avec son intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %). Si la valeur 1 est comprise entre les bornes de l'intervalle de confiance, alors l'association étudiée n'est pas statistiquement significative. Sinon on dit que la différence est statistiquement significative. Voir aussi Intervalle de Confiance.

Opothérapie *(opotherapy)*

Administration à visée thérapeutique d'extraits de tissus (ou organes).

L'opothérapie, technique thérapeutique développée à la fin du XIXème siècle par Brown-Sequard notamment, a surtout été utilisée afin de traiter des déficients endocriniens réels ou supposés (administration d'extraits testiculaires pour impuissance…). La seule application actuelle reste l'administration d'extraits thyroïdiens (ou d'hormone thyroïdienne) en cas d'hypothyroïdie.

Ordonnance *(prescription)*

Etymologiquement vient d'ordonner qui veut dire " mettre en ordre, ranger ".

Document écrit, établi par le médecin et remis au malade, comportant ses prescriptions, notamment médicamenteuses.

Ordonnance sécurisée (ou protégée)

Ordonnance répondant à des spécifications techniques fixées par arrêté du ministre chargé de la santé (arrêté du 31 mars 1999, article R5194 du Code de la Santé Publique) : papier filigrané blanc, identification préimprimée du prescripteur, numéro d'identification par lot d'ordonnance et carré préimprimé où le prescripteur indique le nombre de médicaments.

Ces ordonnances ont été mises en place afin de réduire les " fausses " prescriptions, le vol ou le détournement des prescriptions, le rajout de certains médicaments…Elles sont obligatoires pour la prescription des stupéfiants.

OTC *(Over The Counter)*

Désigne dans certains pays les médicaments en vente libre (c'est-à-dire accessibles au patient sans l'intermédiaire d'un professionnel de santé et donc, à plus forte raison, disponibles sans ordonnance médicale).

Ce type de médicament est actuellement officiellement désigné comme des Médicaments à Prescription Médicale Facultative (PMF) (voir ce terme).

Ouvert *(open)*

On parle d'essai " en ouvert " lorsque son protocole ne prévoit pas de procédure en insu (voir ce terme).

Un essai " en ouvert " ne permet généralement aucune conclusion définitive fiable.

Overdose *(overdose)*

Synonyme de surdosage (voir ce terme).

Ovule *(ovule)*

Forme pharmaceutique de forme ovoïde contenant une dose unitaire et destinée à être introduite dans le vagin.

L'excipient est en général la gélatine glycérinée. Leur poids moyen est de 15 grammes. Les comprimés gynécologiques (ou ovules secs) ont le même usage mais présentent une consistance solide.

P

Panel *(panel)*

Terme anglais signifiant " *liste* " et désignant un échantillon de sujets (généralement représentatifs d'une population plus vaste) constitué pour une enquête d'opinion, par exemple par une méthode de sondage.

Par exemple, en pharmacoépidémiologie, on utilise des panels de consommateurs, ou de prescripteurs pour étudier les modes de consommation ou de prescription des médicaments.

Parapharmacie

Biens de santé, d'hygiène, de cosmétique, de diététique qui, tout en n'étant pas inclus dans le monopole pharmaceutique, sont vendus dans les officines de pharmacie et, depuis quelques années, dans d'autres circuits de distribution.

Parentéral *(parenteral)*

Etymologiquement à côté *(para)* de l'intestin *(enteron).*

On parle d'introduction parentérale d'un médicament pour signifier son entrée dans l'organisme par une autre voie que la voie digestive : injection sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intradermique, intra artérielle, intrarachidienne, intra articulaire, intra pleurale, intra péritonéale…

Perdu de vue *(loss to follow-up, lost to follow-up)*

Dans une étude prospective (essai clinique, étude de cohorte), sujet dont le suivi n'est pas allé jusqu'au terme prévu.

Le nombre de perdus de vue ne doit pas dépasser *5 %* pour qu'on puisse affirmer la bonne qualité d'un essai clinique.

L'existence de sujets perdus de vue pose le problème de l'évaluation en *intention de traiter* (en incluant les perdus de vue dans les deux groupes) ou en *per protocole* (en excluant les perdus de vue dans les deux groupes) (voir ces termes).

Per Protocole (Analyse en) *(Per Protocol Analysis)*

Dans un essai clinique, l'analyse en *per protocole* n'inclut que les malades ayant terminé l'essai.

Cette méthode (per protocole) avantage le médicament à l'étude en sélectionnant arbitrairement les malades ayant terminé l'essai. Elle n'est donc pas valide méthodologiquement. S'oppose à l'analyse en Intention de Traiter (ITT) (voir ce terme) qui analyse les résultats de tous les patients dés lors qu'ils ont ont débuté l'essai (même s'ils n'ont pris qu'une seule dose). L'analyse en ITT est la seule correcte sur le plan méthodologique.

Période de latence *(latent period, latency period)*

Intervalle de temps entre la première exposition à un médicament et la survenue d'un évènement.

La période de latence a généralement un sens plus restrictif que le délai d'apparition, dans le sens où la notion de période de latence implique une relation de cause à effet entre l'exposition médicamenteuse et l'évènement.

Personne se prêtant à des recherches biomédicales

Personne saine ou malade acceptant explicitement de participer à un essai clinique (voir ce terme) et l'ayant manifesté après avoir reçu une information et signé un consentement éclairé (voir ce terme).

Pharmacie *(pharmacy)*

Mise des médicaments sous une forme appropriée à leur administration, contrôle quantitatif ou qualitatif, conservation, dispensation du médicament.

Pharmacocinétique *(pharmacokinetics)*

Branche de la pharmacologie ayant pour objet l'étude descriptive qualitative et quantitative du devenir des médicaments dans un organisme vivant.

La pharmacocinétique s'intéresse à l'évolution des concentrations d'un médicament et de ses métabolites éventuels après (ou au cours de) son administration. Elle couvre l'étude des différentes étapes du devenir du médicament (*ADME*, Absorption, Distribution, Métabolisation, Excrétion) en fonction du temps et de la dose administrée. Cette étude de la cinétique du médicament dans le sang, les tissus, les excréta, conduit à la détermination de divers paramètres : demi-vies, volumes de distribution, constantes de résorption, d'élimination, de transfert, clairances et à l'établissement de modèles dits " pharmacocinétiques " pouvant être interprétés mathématiquement et permettant de simuler le devenir du médicament dans différentes conditions d'administration.

On peut opposer dans une définition simple la pharmacodynamie et la pharmacocinétique : la *pharmacodynamie* étudie l'action du médicament sur l'organisme, la *pharmacocinétique* l'effet de l'organisme sur le médicament

Pharmacodépendance *(pharmacodependance)*

" Ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substance(s) en cause ou leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'autoadministration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent les problèmes de santé publique ". (Décret n° 99-249 du 31 mars 1999).

On parle de pharmacodépendance " grave " en cas de risque létal ou susceptible de mettre la vie en danger ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

Depuis le 31 mars 1999, la *déclaration des cas de pharmacodépendance " graves "* est *obligatoire* pour tout médecin (pharmacien ou autre professionnel de santé) aux *Centres d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances* (CEIP) (voir ce terme).

Pharmacodynamie *(pharmacodynamy)*

Etude de l'ensemble des effets d'un médicament sur un organisme vivant.

Ainsi, le pharmacologue caractérisera les divers effets pharmacodynamiques du médicament sur un organe, un animal ou chez l'homme : effet hypotenseur, effet vasodilatateur, effet myorelaxant, effet hypocholestérolémiant, effet hypothermisant… Il cherchera aussi à en préciser le mécanisme.

Pharmacoéconomie *(pharmacoeconomic)*

Evaluation de l'ensemble des conséquences médicoéconomiques imputables à l'usage d'un médicament.

L'évaluation pharmacoéconomique peut être conduite avant la mise sur le marché d'un médicament (études prédictives en phase III) ou postérieurement (phase IV), avec ou sans comparaison à une autre stratégie. Elle peut faire appel à des modèles de prédiction, à des essais cliniques explicatifs ou pragmatiques ou à des études observationnelles. Les études pharmacoéconomiques (voir ces termes) se divisent en études coût-bénéfice, études coût-efficacité, études coût-utilité.

Pharmacoépidémiologie *(pharmacoepidemiology)*

Discipline mettant en application les méthodes et/ou le raisonnement épidémiologique(s) pour évaluer, généralement sur de grandes populations, l'efficacité, le risque et l'usage des médicaments.

Les études pharmacoépidémiologiques se conduisent en phase IV et concernent la quantification de l'efficacité, des effets indésirables, les études de consommation, de prescription, d'utilisation ou encore les études pharmacoéconomiques (voir ces termes).

Pharmacogénétique *(pharmacogenetics)*

Etude de l'influence du polymorphisme génétique sur les effets bénéfiques ou délétères des médicaments.

La majorité des sites d'action et de transformation des médicaments étant soumis à un déterminisme génétique, un polymorphisme peut expliquer de grandes variations selon les individus dans le métabolisme ou la réponse à un médicament donné.

Ainsi une hydroxylase impliquée dans le métabolisme oxydatif d'un médicament peut exister, selon les individus, sous forme à haute ou faible activité. Ceci permettra de distinguer dans une population les sujets dits *" hydroxylateurs rapides "* du médicament et ceux dits *" hydroxylateurs lents "* (pour lesquels l'effet du médicament sera plus ou moins important ou apparaît plus ou moins vite).

Pharmacogénomique *(pharmacogenomics)*

Etude de l'influence du génome (parties codantes et non codantes) sur les effets bénéfiques ou délétères des médicaments.

La pharmacogénomique étudie les facteurs moléculaires et génétiques déterminant la réponse aux médicaments et par exemple les gènes (ou leurs caractéristiques) impliqués dans la réponse (désirable ou indésirable) à un médicament donné.

Pharmacologie *(pharmacology)*

Vient du mot grec " Pharmakon " qui veut dire remède mais aussi poison.

Discipline ayant pour objet l'étude des interactions entre les médicaments et les organismes vivants.

Cette définition couvre un champ extrêmement large puisqu'elle comprend, en dehors de la pharmacocinétique, de la pharmacodynamie, de la pharmacovigilance et de la pharmacodépendance, l'étude du médicament chez l'animal (pharmacologie expérimentale), ou chez l'homme (pharmacologie clinique). La pharmacologie moléculaire étudie les propriétés physico-chimiques des médicaments et leur relation avec leur activité biologique. L'étude de l'utilisation des médicaments, de leur contexte et de ses conséquences pour la société est l'objet de la pharmacoépidémiologie, de la pharmacoéconomie et de la pharmacologie sociale (voir ces termes).

Pharmacologie sociale *(social pharmacology)*

Branche de la pharmacologie étudiant les interrelations entre le Médicament et la Société.

La Pharmacologie Sociale (ou Sociétale) peut très schématiquement se diviser en « Pharmacodynamie Sociale » (ou étude des effets et conséquences sociales de l'exposition des populations aux médicaments) et, d'autre part en « Pharmacocinétique Sociale » (ou étude du « métabolisme » du médicament par la Société et des effets de la Société sur le Médicament).

Les effets de l'exposition aux Médicaments sur la Société peuvent être favorables (majoration de l'espérance de vie, diminution de la mortalité infantile, essor de la recherche médicale…) et/ou fâcheux (inégalité de l'accès des populations au médicament, « médicamentation » de la Société, conduites dopantes…). La Pharmacologie Sociale étudie aussi les facteurs sociaux (politiques, sociodémographiques, culturels, religieux, économiques…) dirigeant l'usage des substances pharmacologiques indépendamment de raisons purement rationnelles ou médicales au travers des multiples acteurs du monde du Médicament (patients, consommateurs et leurs associations, professionnels de santé et leurs associations, Etats et leurs Agences réglementaires, firmes pharmaceutiques…). Pour plus d'information voir www.bip31.fr

Pharmacopée *(pharmacopea)*

Recueil et mise à jour périodique, prévu par le code de santé publique, dont la dernière édition est souvent dénommée " Codex ", rédigé par " la Commission Nationale de Pharmacopée " sous l'autorité du Ministre chargé de la Santé.

Ce recueil contient la nomenclature des drogues, des médicaments simples et composés, des articles officinaux, une liste des dénominations communes, des tableaux de posologies usuelles et maximales, les caractères des médicaments, les moyens permettant de les identifier, les méthodes de contrôle, les procédés de préparation, de stérilisation ou de conservation, les règles de conditionnement, les principales incompatibilités.

Pharmacovigilance *(pharmacovigilance)*

Discipline ayant pour objet la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des risques d'effet indésirable des médicaments.

Les outils de la pharmacovigilance peuvent être cliniques, épidémiologiques, expérimentaux (exemple : tentative de reproduction chez l'animal d'un effet indésirable pour en comprendre le mécanisme) ou diagnostiques (méthodes d'imputabilité). Le but ultime de la pharmacovigilance est l'amélioration du rapport bénéfice/risque des médicaments commercialisés que ce soit à l'échelon individuel (choisir le traitement le mieux adapté à un patient donné) ou populationnel de santé publique (maintenir ou non un médicament sur le marché, informer les prescripteurs de ses risques potentiels, etc.).

Pharmacovigilance Risk Assessment Commitee PRAC

Voir ce terme.

Phase d'absorption

Période s'étendant entre le dépôt d'un médicament à la surface ou à l'intérieur de l'organisme jusqu'à son arrivée dans la circulation systémique.

Phase d'élimination

Période pendant laquelle le principe actif disparait de l'organisme par métabolisation et/ou par excrétion.

Phase galénique (ou pharmaceutique)

Période au cours de laquelle le principe actif est libéré à partir de la forme pharmaceutique.

Phase I *(Phase I)*

Voir Essai clinique de Phase

Phase II *(Phase II)*

Voir Essai clinique de Phase II

Phase III *(Phase III)*

Voir Essai clinique de Phase III

Phase IV *(Phase IV)*

Le terme de Phase IV, contrairement à ceux de Phases I, II et III, ne préjuge ni d'un objectif, ni d'une méthodologie d'où de nombreuses erreurs d'interprétation. Il fait référence à une *situation administrative, la période post-AMM*.

On doit donc parler plutôt d'études ou d'essais en Phase IV que de Phase IV.

Phénomène de rebond *(rebound phenomena)*

Exacerbation de la maladie antérieure lorsqu'on suspend brusquement l'administration du médicament (à différencier du syndrome de sevrage) (voir ce terme).

Pilule *(pill)*

Du latin " *pilula* " : petite balle.

Forme pharmaceutique sphérique destinée à l'administration par voie orale de doses unitaires de substance active sous un faible volume.

Les pilules ont disparu. Dans le langage courant, " pilule " désigne maintenant presque toujours un contraceptif oral, dont la forme pharmaceutique n'est jamais celle d'une pilule (mais celle d'un comprimé dragéifié).

Placebo *(placebo)*

Substance, forme pharmaceutique ou tout autre traitement présenté comme actif alors qu'il est dénué d'effet pharmacologique.

Un placebo peut cependant être à l'origine, par exemple par suggestion psychique, d'une amélioration de l'état de santé ou du bien-être du malade [effet placebo (voir ce terme)] ou encore d'une manifestation indésirable (effet nocebo).

En Pharmacologie Clinique, quand elle est possible, l'utilisation d'un placebo par l'un des groupes comparés d'un essai clinique (groupe placebo, *placebo group*) permet de mesurer l'importance des effets induits par la prescription, son environnement ou le fait de participer à une recherche.

On parle aussi de médicament placebo à propos d'un produit dont l'efficacité n'a pas été démontrée scientifiquement.

Plan de Gestion des Risques PGR *(Risk Management Plan)*

« Description détaillée du système de gestion des risques (voir ce terme) »

La surveillance des risques des médicaments ne peut se limiter à la seule détection de signaux et alertes de PharmacoVigilance (voir ce terme) après la mise sur le marché, même si celle-ci reste indispensable. C'est pourquoi, il est apparu nécessaire de renforcer la surveillance pour garantir la sécurité et le bon usage en condition réelle d'utilisation, tout au long de la vie du médicament. Ainsi, sont nés les plans de Gestion des Risques (PGR), proposés par les firmes au moment de l'AMM, et validés par l'EMEA (voir ce terme). A côté des PGR européens, l'ANSM peut demander des mesures de suivi complémentaires dans le cadre d'un PGR national. Ainsi, à côté du suivi classique de PharmacoVigilance, un PGR peut comprendre des études pharmacoépidémiologiques (voir ce terme), des essais cliniques (voir ce terme) sur des populations particulières peu ou mal étudiées avant l'AMM (sujets âgés, insuffisants rénaux…) ou encore des études de prescription (voir ce terme) voire de Pharmacocinétique (voir ce terme) ou de Pharmacogénétique ciblées.

Plante médicinale *(medicinal plant)*

Plante inscrite à la pharmacopée et entrant dans le monopole pharmaceutique (voir ce terme).

Plateau d'équilibre ***(steady state)***

Niveau plasmatique stable des concentrations du médicament.

Ce niveau suppose l'équilibre des entrées et des sorties pendant un temps donné. La prescription doit tendre à cet équilibre. A posologie usuelle, ce plateau d'équilibre est généralement atteint en 4 ou 5 demi-vies.

Poison

Toute substance, préparation plante… susceptible d'entraîner des effets nocifs voire mortels.

On utilise plus volontiers en médecine le terme *toxique.* Bien différencier les termes " effet toxique " et " effet indésirable " (voir ce terme).

Pommade *(pomade)*

Préparation de consistance molle destinée à être appliquée sur la peau ou les muqueuses.

Les pommades sont une forme pharmaceutique utilisée en particulier en dermatologie, en ophtalmologie ou en oto-rhino-laryngologie. Elles contiennent des poudres actives ou inactives (qui épaississent la préparation), de l'eau (qui ramollit la préparation et diminue l'adhérence) et des excipients. La nature des excipients détermine en grande partie la consistance, l'adhérence et le pouvoir pénétrant. On emploie maintenant rarement les matières grasses végétales ou animales classiques (lanoline, cires…), remplacées par des substances de synthèse (polyéthylènes glycols). Les pommades doivent leur consistance molle à la présence d'un maximum de 20 % de poudre.

Population cible

Ensemble des sujets devant recourir au médicament selon les recommandations des RCP (voir ce terme).

Il s'agit donc de la population à laquelle on veut généraliser les résultats d'une étude.

Population exposée *(exposed population)*

Voir : exposé.

Population, groupe de référence (*reference population, reference group)*

Ensemble de sujets non exposés au médicament étudié et, dans l'idéal, parfaitement semblables dans leurs caractéristiques à ceux du groupe exposé.

Le groupe de référence sert à estimer un risque de référence qui sera comparé au risque absolu mesuré chez les exposés. Le groupe de référence idéal serait constitué par tirage au sort à partir de la même population source que celle du groupe exposé. Quand cela n'est pas possible, ce qui est généralement le cas en pharmacoépidémiologie, on devra vérifier la comparabilité des groupes pour les principales variables pouvant biaiser l'analyse envisagée.

Population rejointe

Ensemble des sujets utilisateurs effectifs du médicament.

S'oppose à population cible (voir ce terme). En pratique, il existe un gros écart entre population cible et population rejointe (parfois 70 %).

Population source

Population dont on extrait l'échantillon lors de la réalisation d'une étude.

Posologie *(dosage)*

" Indication de la quantité totale d'un médicament administré à un malade, en une ou plusieurs fois, estimée selon son âge, son poids, le type et la gravité de l'affection qu'il présente " (Dictionnaire Robert).

La posologie varie selon la voie d'administration et s'exprime généralement en milligrammes par kilogramme.

A la différence de la *dose* qui représente une quantité globale de médicaments pour une unité de traitement, la posologie définit également l'éventuelle répartition chronologique de cette dose. On dira, par exemple, une dose quotidienne de 3 comprimés et une posologie d'1 comprimé le matin, 1 comprimé le midi et 1 comprimé le soir au coucher.

Posologie d'initiation

Dose par unité de temps d'un médicament administrée pour une voie donnée dans une indication donnée lors de la phase d'initiation du traitement.

Posologie quotidienne moyenne, PQM *(average daily dose, ADD)*

Dose moyenne (en mg, en unités de prise, etc.) d'un médicament utilisée par jour pour une indication thérapeutique donnée.

Elle peut être estimée à partir d'un panel de prescripteurs ou par une étude d'utilisation du médicament; elle peut parfois différer de la posologie recommandée pour ce médicament. Voir : DDD, étude d'utilisation.

Posologie usuelle

Dose par unité de temps d'un médicament administrée pour une voie donnée dans une indication donnée après la phase d'initiation, lors de la phase où la concentration plasmatique atteint un état d'équilibre.

Potentialisation *(potentiation)*

Voir : synergie.

Potion

Forme pharmaceutique faite d'une solution plus rarement d'une émulsion, dans l'eau de principes actifs, de sucre et d'édulcorants.

Les potions sont beaucoup plus diluées que les sirops et se conservent mal (quelques jours). De ce fait, elles étaient réalisées à l'officine sur prescription magistrale et ont complètement disparu.

Poudre

Etat de la matière solide réduite en grains fins et homogènes (division) par broyage.

Les poudres peuvent être simples ou composées selon qu'elles contiennent une ou plusieurs substances. Les poudres en tant que forme officinale élémentaire peuvent entrer comme principes actifs ou comme excipients dans la composition de nombreuses formes pharmaceutiques. Les médicaments peuvent aussi être directement administrés sous cette forme sur la peau ou les muqueuses.

PRAC Pharmacovigilance Risk Assessment Commitee

Comité Européen chargé de la Pharmacovigilance à l'Agence Européenne du Médicament (EMA)

Mis en place depuis 2012 dans le cadre de la nouvelle réglementation européenne.

Pragmatique *(pragmatic)*

" Qui est adapté à l'action sur le réel, qui est susceptible d'applications pratiques, qui concerne la vie courante " (Dictionnaire Robert).

En pharmacologie clinique, en pharmacoépidémiologie, un critère, un essai ou une étude sont qualifiés de pragmatiques quand leur mise en œuvre ou leur évaluation n'est pas de nature à modifier sensiblement ce qui aurait prévalu en dehors du cadre d'une recherche.

Par exemple, pour un essai clinique, des critères d'inclusion, un critère de jugement seront dits pragmatiques s'ils reposent sur l'examen clinique ou le bilan habituellement pratiqués lors de la prescription du médicament étudié.

Précurseur *(pro-drug)*

Médicament peu on non actif en lui-même mais donnant naissance à un métabolite actif responsable de la plus grande partie ou de la totalité de l'effet du médicament.

On parle encore de pro médicament.

Préparation injectable

Solution, suspension ou émulsion stérile, présentée dans des récipients clos et transparents et destinée à être introduite dans l'organisme en général par injection.

On parle d'injection lorsque l'administration est opérée au moyen d'une seringue et d'une aiguille, l'opération est brève et le volume de médicament limité. On parle de perfusion lors d'administration de forts volumes, en règle générale par voie intraveineuse, au moyen d'une poche ou d'une pompe. Les préparations injectables doivent être stériles, apyrogènes, isotoniques et proches de la normalité sauf cas particuliers.

Préparation magistrale

Tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription rédigée par le médecin et destinée à un malade déterminé.

Préparation officinale

Tout médicament préparé en pharmacie selon les indications de la pharmacopée et destiné à être dispensé directement au patient approvisionné par cette pharmacie.

Prescription *(prescription)*

Ce que le médecin inscrit sur l'ordonnance, en particulier le nom et la posologie des médicaments à prendre. **Prescription restreinte**

Voir : médicament à prescription restreinte.

Prescription Médicale Facultative (PMF)

Toute spécialité pharmaceutique utilisable sans l'intervention d'un médecin prescripteur.

Synonyme : médication officinale ou médication familiale

Prescrire

1) Fait de rédiger une prescription (médicamenteuse ou non) (voir ce terme).
2) " Revue Prescrire " (voir ce terme).

Prévalence *(prevalence)*

Nombre de cas d'un événement recensés dans une population au cours d'une période de temps donnée.

La prévalence d'une maladie inclut les cas survenant au cours de cette période (cas incidents) et les cas survenus antérieurement mais non guéris.

La prévalence est donc toujours supérieure à l'incidence sauf si la durée d'évolution de la maladie ou de l'événement est très courte ou nulle.

En langage courant, le terme prévalence est souvent utilisé pour désigner un taux de prévalence. *Par exemple : une prévalence de 8 pour 1000.*

Principe actif *(active principle, active ingredient)*

Substance dotée de propriétés pharmacodynamiques entrant dans la composition des médicaments et responsable de leur effet pharmacodynamique.

Prise unitaire *(unit dose)*

Nombre d'unités de prises ou de doses unitaires administrées en une fois.

Procédure Centralisée

Voir Autorisation de Mise sur le Marché

Procédure de reconnaissance mutuelle ou procédure décentralisée

Voir Autorisation de Mise sur le Marché

Produit " bénéfique pour la santé "

Catégorie juridique résultant de la présentation publicitaire faite pour certains produits d'hygiène et de cosmétologie, diététiques ou de régime ou de certaines eaux minérales susceptibles de contribuer à l'amélioration de la santé

Synonyme de produits frontière ou de pseudo médicaments. Ces produits (qui ne sont pas des médicaments) font, dans certains cas, l'objet d'une publicité (" alicaments ").

Produit cosmétique *(cosmetic product)*

« Toute substance ou mélange destiné à être mis au contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles » (article L. 5131-1 du CSP).

Des listes de substances interdites dans les cosmétiques (ou autorisées sous conditions), sont régulièrement mises à jour par voie réglementaire.

La commercialisation des cosmétiques ne nécessite pas d'autorisation préalable par une autorité. Depuis 2004, les professionnels de santé ont l'obligation de déclarer à l'ANSM (voir ce terme) les effets indésirables « graves » susceptibles d'être lié à un cosmétique : cette activité s'appelle la cosmétovigilance.

Pro drogue *(pro-drug)*

Traduction littérale et incorrecte du mot anglais *pro-drug* à laquelle on doit préférer le mot de précurseur (voir ce terme) ou de pro médicament.

A ne pas confondre avec molécule mère : voir ce terme

Promoteur *(sponsor)*

Personne physique ou morale qui prend la responsabilité de la recherche. Il souscrit une assurance couvrant tous les intervenants de l'essai. Le promoteur est chargé de l'ensemble des démarches réglementaires préalables indispensables : demande d'autorisation à l'ANSM, demande d'avis (autorisation) au CPP (voir ce terme).

Pro médicament

Voir : précurseur

Prospectif *(prospective)*

Voir : étude prospective.

Protéines G *(G Proteins)*

Protéines oligo-trimériques composées de 3 sous-unités (α, β, γ). Il existe de nombreuses isoformes de la sous-unité α (α_s, $\alpha_{i/0}$, α_q) responsables de l'activation des voies de signalisation intracellulaires (AMPc, $Ca^{++)}$.

Les protéines G sont activées par les RCPG (Récepteurs couplés aux Protéines G.)

Protocole *(protocol)*

" Document décrivant la justification, les objectifs, la méthodologie et les méthodes statistiques d'un essai et qui précise les conditions dans lesquelles cet essai doit être réalisé et géré ".

Un protocole est donc partie intégrante d'une *recherche* (clinique ou expérimentale).

On utilise souvent *à tort* ce terme pour signifier l'ensemble des moyens à mettre en place dans une situation clinique ou thérapeutique définie : on doit alors parler, non de protocole, mais de *procédures.*

Puissance, puissance statistique *(power, statistical power)*

Probabilité pour un essai clinique d'obtenir un résultat statistiquement significatif.

Un essai suffisamment puissant a une forte probabilité d'obtenir un résultat significatif si le traitement est réellement efficace. Un essai insuffisamment puissant a une faible probabilité de mettre en évidence l'effet du traitement, qui existe pourtant. Il fait courir un risque important d'obtenir à tort une différence non statistiquement significative.

La puissance est similaire au pouvoir grossissant d'un microscope. Un grossissement suffisant est nécessaire pour montrer que deux points très proches l'un de l'autre, mais cependant séparés, sont distincts. Avec un grossissement insuffisant, ces deux points paraissent ne faire qu'un. Il en est de même avec la recherche d'une différence entre les deux groupes d'un essai clinique. Une puissance statistique suffisante est nécessaire pour montrer qu'il existe effectivement une différence entre ces deux groupes.

Le nombre de sujets à inclure dans un essai est calculé en fixant une puissance consentie *à priori.* Si le nombre de sujets est insuffisant, le résultat de l'essai peut être non concluant, en raison d'un manque de puissance *à posteriori.*

Puissance d'un agoniste *(agonist's potency)*

Concentration produisant 50 % de l'effet maximal.

Sert par exemple à définir les équivalences de doses entre agonistes d'un même récepteur.

Q

Qualité de vie *(quality of life)*

Echelles utilisées lors des essais cliniques (ou lors des études pharmacoépidémiologiques ou pharmacoéconomiques) pour évaluer l'effet d'un médicament sur les caractéristiques globales des conditions de vie.

On parle alors d'études de qualité de vie. Ces études, de plus en plus développées, permettent d'appréhender de façon *globale* (et du point de vue du patient) l'effet d'un médicament en évitant le seul recours aux critères intermédiaires de *substitution ou combinés* (voir ces termes). Les études de qualité de vie utilisent des auto questionnaires simples pour le malade (remplis en l'absence du médecin sans l'aide d'une tierce personne).

Qualité pharmaceutique

Niveau d'excellence de la fabrication d'un médicament.

R

Radiopharmaceutique *(radiopharmaceutics)*

Voir : médicament radio pharmaceutique.

Randomisation *(randomisation)*

Mot anglais qui vient du vieux français *randir, randon,* qui signifiait course rapide et qui a donné “ randonnée ”. Terme impropre à remplacer par *tirage au sort* (voir ce terme). On parle encore d’allocation aléatoire.

Il s’agit de l'attribution par tirage au sort d’un médicament à un malade lors d’un essai clinique.

Cette allocation doit être dépendante du seul hasard, seule garantie pour éviter le biais de sélection et notamment le fait que les caractéristiques des malades différents entre les deux groupes.

Rapport bénéfice/risque *(benefit/risk ratio)*

Prise en considération du bénéfice apporté par un médicament pour juger du caractère, acceptable ou non, du risque encouru.

Cette démarche peut s’appliquer à l’échelon individuel (caractère acceptable ou non d’une stratégie pour un malade donné) ou à l’échelon populationnel en comparant, pour un ensemble de sujets, les résultats constatés ou attendus en termes de bénéfice médicamenteux et de risque d’effet indésirable.

Si le bien-fondé de cette appréciation est évident, il est en revanche souvent abusif de parler de rapport au sens mathématique du terme en raison de la difficulté d’exprimer le bénéfice et le risque en unités cohérentes pour une comparaison.

Rapport de cotes *(odds ratio)*

Voir : odds, odds ratio.

Rapport de risques *(risk ratio)*

Rapport de deux risques généralement estimé dans des populations différentes.

Quand le diviseur répond à la définition d’un risque de référence, le rapport de risques est un risque relatif (voir ce terme).

Rapport Périodique Actualisé de Sécurité de Pharmacovigilance *(Periodic Safety Update Report, PSUR)*

Synthèse accompagnant la déclaration obligatoire des effets indésirables présumés effectuée par des responsables de la mise sur le marché du médicament concerné. Ce rapport est transmis à l'ANSM à un rythme prédéterminé. Il contient les informations relatives à l'ensemble des effets indésirablesqu'il a déclarés ou qui lui ont été signalés ainsi que toutes les informations utilisées à l'évaluation des risques et des bénéfices liés l’emploi des médicaments ou produits qu'il exploite. Cette déclaration contient toutes les données internationales, notamment tous les effets indésirables enregistrés par le laboratoire sur une période déterminée.

RCP *(Summary of Product Characteristics, SPC)*

Voir : résumé des caractéristiques du produit.

Réaction de conjugaison

Réaction de transfert de restes polaires sur la molécule du médicament.

Réaction de fonctionnalisation

Transformation des médicaments par modification ou adjonction de groupes fonctionnels aux molécules (hydrolyse réduction oxydation).

Rebond *(rebound)*

Voir : phénomène de rebond.

Récepteur *(receptor)*

Lieu moléculaire spécifique d’une cellule effectrice avec lequel le neuromédiateur (ou le médicament) réagit pour provoquer la réaction caractéristique de la cellule à ce médiateur (ou au médicament).

Les récepteurs sont situés soit au niveau de la membrane cytoplasmique (récepteurs canaux, récepteurs enzymes, récepteurs liés aux protéines G), soit à l’intérieur de la cellule (dans le noyau notamment où on parle de récepteur nucléaire). Une même cellule comporte en général plusieurs types de récepteurs.

Récepteurs pré synaptiques

Récepteurs situés au niveau de la membrane pré synaptique.

On distingue des récepteurs pré synaptiques alpha, bêta adrénergiques, dopaminergiques, sérotoninergiques, de l'angiotensine II… Tous ces récepteurs exercent en général un effet inhibiteur sur la libération du neurotransmetteur (à l'exception des récepteurs bêta-adrénergiques et de l'angiotensine II qui ont des effets stimulants). Lorsque le récepteur pré synaptique est capable d'être activé par le neurotransmetteur de la synapse, on parle d'autorécepteur (par exemple le récepteur pré synaptique dopaminergique dans une synapse dopaminergique est dit autorécepteur).

Récepteurs post synaptiques

Récepteurs situés au niveau de la membrane post synaptique.

Recherche *(research)*

Terme général s'appliquant à toute démarche de quête de connaissances. Une étude, un essai, une expérimentation sont des recherches.

Dans le cadre de la loi Huriet-Sérusclat, " recherche biomédicale " s'applique aux " essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales " (Art. L.209-1).

Recherche biomédicale

Essai (ou expérimentation) organisé et pratiqué sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Cela concerne les essais menés dans le cadre du développement des médicaments mais aussi les recherches physiopathologiques et cognitives.

Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Le bon usage d'un médicament repose donc notamment sur le respect de son AMM et, le cas échéant, des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) ou de son Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU, voir ce terme), (article L. 5121-14-3 du code de la santé publique). La Commission européenne et l'ANSM en France ont la responsabilité de définir et d'autoriser ces usages. Il est rappelé que l'AMM doit demeurer la norme. Cependant, certains médicaments sont prescrits en dehors de l'AMM, soit pour répondre à un besoin de santé publique non assuré dans le cadre d'une AMM existante, soit pour assurer l'accès du médicament à certains sous-groupes de patients peu étudiés ou non ciblés dans le dossier d'enregistrement ayant fondé l'AMM.

La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé introduit la possibilité d'encadrer des utilisations en dehors du cadre de l'AMM par des RTU pour des médicaments bénéficiant déjà d'une AMM en France. Le décret n° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques en précise les conditions d'élaboration par l'ANSM.

Les recommandations temporaires d'utilisation (RTU) sont à distinguer des autorisations temporaires d'utilisation (ATU), car les spécialités pharmaceutiques concernées bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché dans une autre indication thérapeutique et sont donc d'ores et déjà commercialisées en France. De même, l'utilisation de spécialités dans le cadre d'une RTU ne peut se substituer à un essai clinique, seuls destinés à apporter des réponses précises et indispensables sur le rapport bénéfice/risque d'un médicament.

Les RTU s'appliquent à l'ensemble des médicaments prescrits en ville comme à l'hôpital et prévoient l'obligation d'un suivi des patients assuré par le(s) laboratoire(s) concerné(s).

Une RTU est élaborée par l'ANSM lorsque les deux conditions suivantes sont remplies :

- médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une ATU de cohorte dans l'indication concernée ;
- et le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable, à partir de données scientifiques disponibles d'efficacité et de sécurité.

La RTU répond ainsi à un double objectif :

- d'une part, elle vise à sécuriser l'utilisation des médicaments prescrits dans un cadre non conforme à leur AMM, en objectivant leur intérêt thérapeutique au regard des risques auxquels ils exposent les patients ;
- d'autre part, elle garantit la mise en place par le laboratoire(1) concerné d'un suivi des patients traités dans ce cadre dérogatoire à l'AMM. Elle constitue ainsi un levier pour améliorer la connaissance du médicament dans l'utilisation considérée et incite le laboratoire à déposer une demande d'extension d'indication.

Il s'agit d'un dispositif d'encadrement temporaire ne pouvant excéder 3 ans.

Référence (médicament de) *(reference drug)*

Médicament utilisé dans le groupe contrôle lors des essais cliniques comparatifs.

Il s'agit d'un médicament ayant auparavant démontré son efficacité dans les essais cliniques bien conduits.

Référence (population de, groupe de) (voir ce terme).

Registre *(register, registry)*

Système de recueil et d'enregistrement systématique de tous les cas d'un événement donné (généralement une maladie) dans une zone géographique déterminée (ville, région, pays, etc.).

La constitution d'un registre suppose donc la mise en œuvre des moyens garantissant l'exhaustivité.

En pharmacoépidémiologie, les registres (registres de malformations congénitales, registres de cancers, etc.) constituent de précieuses sources de cas, par exemple pour la mesure d'un taux d'incidence ou la réalisation d'une étude cas-témoins.

Réintroduction *(rechallenge)*

Terme utilisé en imputabilité pour désigner la reprise, volontaire ou non, par un sujet, dans des conditions similaires (de dose, de durée, etc.), d'un médicament soupçonné d'avoir entraîné antérieurement chez lui un effet indésirable.

La réintroduction est dite positive (*positive rechallenge*) si elle entraîne une nouvelle survenue de l'effet, négative (*negative rechallenge*) dans le cas contraire et non concluante si les conditions (posologie, traitements associés, évolution de la maladie, etc.) ne sont plus les mêmes lors de la reprise du traitement.

Remboursement *(reimbursement)*

Les modalités usuelles de remboursement par les Caisses d'Assurance Maladie sont définies par l'inscription sur une liste :

- remboursement 100 % ;
- remboursement 65 % ;
- remboursement 35 % ;
- absence de remboursement.

Ces valeurs dépendent des niveaux d'ASMR (voir ce terme) et de SMR (voir ce terme) déterminés par la Commission de Transparence (voir ce terme).

Remède

Tout moyen (pas forcément médicamenteux) susceptible de prévenir ou combattre une maladie (ou améliorer la santé).

Employé jusqu'à la fin du XIXème siècle comme synonyme de médicament. De nos jours, le terme " remède " appartient au langage populaire.

Résumé des caractéristiques du produit, RCP *(Summary of Product Characteristics, SPC)*

Texte proposé par le demandeur de l'AMM (voir ce terme), en pratique par les firmes pharmaceutiques et validé par les Agences de Régulation (Agence Européenne du Médicament ou ANSM) lors de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'une spécialité pharmaceutique.

Le RCP comporte obligatoirement, outre la dénomination, les formes et présentations et la composition, trois parties :

1. *Données Cliniques (DC)* : indications, posologie et mode d'administration, contre-indications, mises en garde et précaution d'emploi, les interactions (médicamenteuses, nutritionnelles ou avec les examens para cliniques), grossesse et allaitement, conduite et utilisation des machines, effets indésirables, surdosage,
2. *Propriétés pharmacologiques (PP)* : pharmacodynamie, pharmacocinétique, sécurité préclinique,
3. ***Données pharmaceutiques (DP)* : incompatibilités, conditions particulières de conservation, modalités de** manipulation.

Renseignements administratifs : conditions de délivrance : Liste (par exemple). Présentation et n° d'identification administrative avec date d'approbation/révision (AMM). Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Nom et adresse du laboratoire.

NB : Le symbole✰, précédant la dénomination, signifie que l'information est récente ou a été révisée ou validée. Elle est complétée, en fin de monographie, par la date de l'AMM suivie éventuellement de celle de la dernière révision ou validation (jj.mm.an).

Le texte du RCP (ou annexe I de l'AMM) est généralement repris dans son intégralité dans l'édition correspondante du Dictionnaire Vidal des spécialités pharmaceutiques pour constituer la monographie de la spécialité.

Ce texte n'est pas définitif après AMM et sera susceptible d'être modifié en fonction des extensions d'AMM ou des données nouvelles de pharmacovigilance.

Rétrospectif *(retrospective)*

Qui concerne le passé, qui regarde vers le passé.

Rétrospectif est donc l'antonyme de *prospectif*. La distinction entre les deux termes repose sur la *direction* de l'analyse pratiquée et non sur la période concernée (une étude prospective peut être menée sur des données déjà enregistrées). Une analyse prospective part de l'exposition à un facteur de risque et s'intéresse à l'éventuelle survenue ultérieure d'un événement donné. Une analyse rétrospective part de la survenue d'un événement et s'intéresse à l'éventuelle exposition antérieure à un facteur de risque donné. Les études *cas-témoins* sont *rétrospectives* et les études de cohorte prospectives.

Revue Prescrire

Revue mensuelle d'information sur le Médicament et les Pratiques Thérapeutiques. Revue *critique et indépendante* de toute structure officielle (Université, Etat, Formation Médicale Continue, Hôpitaux, Agences de Régulation… et bien sûr Industrie) publiant des articles *fiables*, *adaptés* aux besoins médicaux et *faciles* à utiliser.

Un des seuls journaux médicaux français à ne pas dépendre financièrement de la publicité et de l'industrie pharmaceutique. Chaque mois, on retrouve les rubriques suivantes : Editorial, Nouveaux Médicaments, Vigilance, Stratégies, Ouvertures, Forum. Indispensable pour tout médecin qui veut continuer à se former de façon fiable et moderne sur le Médicament. Site : www.prescrire.org

Existe en version anglaise : " Prescrire International ".

Revue Systématique

Recherche systématique et évaluation critique des articles originaux traitant d'une même question.
A ne pas confondre avec méta analyse (voir ce terme).

Risque *(risk, hazard)*

Probabilité qu'un événement survienne au temps *t* sachant qu'il n'était pas survenu au temps *t-1*.
En pharmacoépidémiologie, le risque désigne la probabilité qu'un sujet (exposé ou non à un médicament) présente un événement à un moment donné sachant qu'il ne le présentait pas dans l'intervalle de temps antérieur. Le risque est souvent assimilé au taux d'incidence pour la période considérée.
Exemple : si le taux d'incidence annuel mesuré dans une population est de 2,5/1 000, le risque pour un sujet au cours d'une période de deux mois serait de (2,5/1 000) x (2/12) = 0,00042 soit 4,2/10 000.

Risque relatif *(relative risk, risk ratio)*

Facteur multiplicateur du risque de référence en rapport avec une exposition : Le risque relatif (RR) correspond donc au risque mesuré dans la population exposée (risque absolu) divisé par le risque mesuré dans la population non exposée ou population de référence (risque de référence ou risque de base). Il mesure la force de l'association entre l'exposition à un facteur de risque (par exemple un médicament) et la survenue d'un événement. Une valeur égale à 1 indique une absence d'association, une valeur supérieure à 1 indique une augmentation du risque liée à l'exposition et une valeur inférieure à 1 un effet protecteur de l'exposition.

	Evénement présent	Evénement absent	
Exposés (médicaments)	a	b	a + b
Non exposés (pas de médicaments)	c	d	c +d

Le RR se calcule en rapportant l'incidence de l'événement chez les exposés (a/a + b) à l'incidence chez les non exposés (c/c + d)

$$RR = \frac{a / a + b}{c / c + d}$$

Si le risque d'aplasie médullaire mesuré dans une population traitée par un médicament est de 12,6/100.000 et que le risque de référence dans une population non exposée est, pour la même période, de 7/1.000.000, le risque relatif est de (12,6/100.000) / (7/1.000.000) = 18. On en déduit que le fait de prendre un médicament multiplie par 18 le risque de présenter une aplasie médullaire.

Dans cet exemple, l'intervalle de confiance (voir ce terme) bilatéral à 95 %, pour la valeur calculée 18, est : [10,4 - 31,2] ce qui signifie que la vraie valeur du risque relatif à 95 chances sur 100 d'être comprise entre ces deux limites et aussi qu'elle est statistiquement significative puisque la valeur la plus faible de l'intervalle de confiance est supérieure à la valeur 1.

S

Sachet *(sachet)*

Forme pharmaceutique faite d'une enveloppe hermétiquement close en papier, métal ou plastique, contenant une unité de prise sous forme de poudre.

Les sachets fabriqués industriellement ont remplacé les paquets en papier confectionnés à l'officine.

Second messager *(second messager)*

Molécule intermédiaire intervenant dans le couplage, se formant à la suite du stimulus et initiant les modifications biochimiques responsables de l'effet pharmacodynamique. Entités biochimiques dont la variation intracellulaire, sous l'influence de la liaison d'un agoniste à son récepteur, détermine les événements cellulaires à la base des effets pharmacologiques observés. Exemples : AMPc et récepteurs bêta-adrénergiques, IP3 et récepteurs alpha-adrénergiques.

Sécurité pré clinique (*preclinical security)*

Données non cliniques (c'est-à-dire in vitro et animale) concernant la toxicité d'un médicament.

La sécurité pré clinique inclut des données pharmacocinétiques, des données de toxicité d'organe, de reproduction, de mutagénèse, de cancérogénèse. Ces études ont lieu avant la première administration à l'homme mais se poursuivent et ou sont complétées parallèlement aux phases de développement clinique.

Sélectivité *(selectivity)*

Propriété d'un médicament d'interagir avec *un seul* des *sous-types* d'un récepteur.

Exemples : clonidine : agoniste adrénergique sélectif des récepteurs alpha2-adrénergiques ; prasozine : antagoniste sélectif des récepteurs alpha1-adrénergiques ; acébutolol : bêta-bloquant sélectif des récepteurs bêta1-adrénergiques.

Dans la pratique, la sélectivité n'est jamais absolue mais toujours *relative.*

Seringue *(syringe)*

Matériel destiné à contenir une préparation injectable en vue de son administration.

Les seringues sont généralement en plastique, exceptionnellement encore en verre en cas de problème d'incompatibilité. Elles peuvent être graduées (permettant d'administrer une quantité variable de médicament) ou non. Elles sont généralement jetables, à usage unique. Certaines spécialités sont présentées sous forme de seringues pré remplies prêtes à l'utilisation. Certaines seringues ont une graduation spécifique d'un médicament donné (héparine, insuline), voire d'une spécialité. Réutilisables, elles sont parfois appelées *stylos* (insuline, apomorphine).

Service Médical Rendu (SMR)

Le SMR, établi par la Haute Autorité de Santé, évalue les médicaments (nouveaux ou anciens) sur les critères suivants : efficacité, sécurité, caractère préventif, symptomatique ou curatif, gravité de l'affection et intérêt en termes de santé publique.

Le SMR ne compare pas le médicament par rapport aux autres produits mais permet de définir un *taux de remboursement*.

Le SMR s'exprime en différents niveaux : " important " (taux de remboursement à 65 %), " modéré " (35 %), " faible (35 %) ou " absence de SMR " " SMR insuffisant "

A ne pas confondre avec l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) (voir ce terme).

La valeur du SMR permet de fixer le taux de remboursement des médicaments (voir ce terme)

Sévère *(severe)*

Adjectif qualifiant l'intensité d'un effet indésirable d'un médicament c'est-à-dire l'importance et le retentissement d'un effet indésirable sur la vie quotidienne d'un malade.

L'intensité d'un effet peut s'apprécier selon 3 degrés :

- *faible* : n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient,
- *moyen* : perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient,
- *fort* : empêche l'activité quotidienne habituelle du patient.

Sevrage *(withdrawal)*

Voir dépendance physique.

Signal *(signal)*

En Pharmacologie, le mot possède deux significations distinctes :

- En matière de signalisation intracellulaire, il s'agit de l'ensemble des mécanismes intracellulaires déclenchés ou interrompus par les médicaments, rendant finalement compte de l'effet pharmacodynamique des médicaments au niveau cellulaire ;
- En Pharmacoépidémiologie ou en PharmacoVigilance (voir ces termes), il s'agit d'un événement ou dépassement d'un seuil fixé, convenu comme devant attirer l'attention lors d'une surveillance. En pratique, on parlera de signal quand un paramètre (nombre de cas d'un événement, taux d'incidence, etc.) s'écarte de ce qui était attendu ou admis. Un signal, après validation (*signal strengthening, signal validation*) constitue une alerte devant entraîner une prise de décision (*decision-making*) ou la mise en place d'une étude adaptée.

Signalement

Synonyme de notification.

En matière de *pharmacovigilance* " tout *médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme* ayant constaté un effet indésirable *grave* ou *inattendu* susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au *Centre Régional de Pharmacovigilance*.

De même, tout *pharmacien* ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1 qu'il a délivré, doit également le déclarer aussitôt au *Centre Régional de Pharmacovigilance*.

Tout *membre d'une profession de santé* ayant fait la même constatation, peut également en informer le *Centre Régional de Pharmacovigilance* ".

En matière de pharmacodépendance, " tout *médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme* ayant constaté un cas de pharmacodépendance *grave* ou d'abus *grave* d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R.5219-2, en fait la déclaration immédiate au *Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances* sur le territoire duquel le cas a été constaté.

De même, tout *pharmacien* ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance *grave* ou d'abus *grave* de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, le déclare aussitôt au *Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance* sur le territoire duquel ce cas a été constaté.

Tout autre professionnel de santé ou toute autre personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas, peut également en informer le *Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances* sur le territoire duquel ce cas a été constaté ".

Significativité statistique *(statistical significancv)*

En fonction du seuil fixé, le résultat du test statistique permet de définir la part observée liée au hasard. Ainsi $p < 0.05$ (5%) permet de dire que le risque de se tromper dans ce que l'on observe est de 5%. La significativité clinique consiste à transposer ce seuil en pratique clinique.

Sirop *(sirup, syrup)*

Solution aqueuse fortement concentrée en sucre.

Les sirops contiennent environ les deux tiers du poids en sucre, ce qui leur assure une conservation prolongée. Cette teneur peut être réduite par l'utilisation de conservateur. Certains sirops peuvent servir d'édulcorant. Les sirops médicamenteux, contenant des principes actifs, sont des formes officinales élémentaires, certains étant inscrits à la pharmacopée. Les sirops, lorsqu'ils sont administrés tels quels, constituent une forme pharmaceutique à diviser en vue de l'administration d'un médicament par voie orale.

Solution ou soluté *(solution)*

Préparation liquide obtenue par dissolution d'une ou plusieurs substances actives dans un solvant approprié (eau le plus souvent, huile, alcool).

Sondage *(poll)*

En pharmacoépidémiologie : sélection à partir d'une population (la population-source) d'un nombre donné d'individus de manière à en étudier les caractéristiques, et notamment la consommation de médicaments.

Soumission chimique

Administration volontaire à des fins criminelles (viol, actes de pédophilie) ou délictuelles (violence volontaire, vol) de substances psychoactives à l'insu de la victime.

Sous notification *(under-reporting ou underreporting)*

Absence de notification à une structure de surveillance d'une partie des cas d'un effet indésirable survenus dans une région donnée.

La sous notification peut découler de très nombreux facteurs : absence de motivation ou de temps de l'observateur, absence de diagnostic de l'événement ou non-attribution de cet événement au médicament… (voir notification).

Spécialité pharmaceutique

« Tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale » (art. L. 5111-2 du Code de la Santé Publique).

La dénomination d'une spécialité pharmaceutique, appelée aussi " nom de fantaisie ", est en fait un nom de marque, soumis de ce fait à la réglementation des marques. Les noms de spécialités des génériques (voir dénomination des médicaments) sont, les plus souvent, le nom de la DCI suivi du laboratoire "généricqueur".

Une préparation magistrale (voir ce terme) ou une préparation hospitalière ne sont pas des spécialités pharmaceutiques.

Spécificité *(specificity)*

Un médicament est spécifique d'un type de récepteur lorsqu'il ne peut interagir qu'avec ce récepteur.

Exemples : antagonistes bêta-adrénergiques ou antagonistes H2-histaminergiques. A l'inverse, les antihistaminiques H1 sont sélectifs mais non spécifiques des récepteurs H1, puisqu'ils bloquent aussi les récepteurs muscariniques ou alpha-adrénergiques. La spécificité se vérifie rarement puisque de nombreux médicaments agissent sur plusieurs types de récepteurs (neuroleptiques, antidépresseurs…). A différencier d'affinité (voir ce terme).

Spray *(spray)*

Conditionnement pressurisé permettant la pulvérisation de particules solides ou liquides grâce à un gaz propulseur.

Ces dispositifs sont nombreux et protégés par des brevets. Les gaz propulseurs posent d'importants problèmes d'environnement.

Stratification *(stratification)*

Approche consistant à diviser un échantillon, une population en plusieurs sous-groupes selon un critère donné (âge, statut socio-économique, nombre de médicaments associés, etc.).

Par exemple, une stratification sur l'âge peut permettre de mettre en évidence qu'un excès de mortalité mesuré dans une population traitée est en réalité dû à une surreprésentation des sujets âgés dans cette population (si la comparaison sur des classes d'âges équivalentes ne montre plus de différence significative par rapport à une population de référence).

Stupéfiant *(narcotic,drug)*

Médicaments qui contiennent une substance stupéfiante, c'est-à-dire capable d'entraîner une *pharmacodépendance* (voir ces termes).

Les substances stupéfiantes sont soumises à un contrôle international et, en France, à un régime spécial de prescription. Elles doivent être prescrites sur une *ordonnance sécurisée*. La *durée maximale de la prescription* est réglementairement limitée, à 28 jours (mais peut être restreinte à 7 ou 14 jours selon les médicaments). La posologie et le nombre d'unités thérapeutiques doivent être rédigés en toutes *lettres*. (Voir : liste).

Substance ou méthode interdite *(Substances and methods prohibited in sport)*

En matière de dopage, une substance ou une méthode interdite (liste élaborée chaque année par l'AMA Agence Mondiale Antidopage, voir ce terme) doit remplir 2 des 3 critères suivants, (pour pouvoir être incluse dans la liste des substances et méthodes interdites):

- Avoir le potentiel d'améliorer les performances sportives,
- Présenter un risque réel ou potentiel pour la santé de l'athlète,
- Être contraire à l'esprit sportif.

Cette liste figure sur le Dictionnaire Vidal (dans les premières pages) et sur *htpp://www.wada-ama.org* ou *http://www.afld.fr*

Substance vénéneuse *(venenous agent)*

Substance pouvant entraîner des risques notables et reconnue comme telle par un acte administratif.

Cette notion est indépendante de la qualité de médicament. On distingue des substances dangereuses (très toxiques, toxiques, nocives, corrosives, irritantes, cancérogènes, tératogènes, mutagènes), stupéfiantes, psychotropes, appartenant aux listes I ou II. Cette appartenance entraîne des conséquences réglementaires concernant la fabrication, l'étiquetage, le transport, le stockage, la détention et le commerce des marchandises (et des médicaments qui en contiennent) (voir : liste).

Substitution *(substitution)*

1. Acte consistant pour le pharmacien d'officine à dispenser un médicament contenant le même principe actif ayant les mêmes indications selon l'AMM que celui prescrit par le médecin, mais commercialisé sous un autre nom de spécialité.

En France, le pharmacien dispose depuis 1999 du droit de substitution. Le développement des génériques s'associe à ce droit de substitution permettant au pharmacien de ne pas être tenu de détenir en stock toutes les spécialités pharmaceutiques similaires (spécialités dites " génériques "), parfois très nombreuses pour un même principe actif.

2. Se dit aussi des médicaments de substitution destinés à prendre en charge médicalement un sujet pharmacodépendant pour réaliser un sevrage progressif.

Exemple : méthadone (Méthadone°), buprénorphine (Temgesic°, Subutex°).

Suivi *(follow-up)*

" Action de suivre, de surveiller pendant une période prolongée, en vue de contrôler " (Dictionnaire Robert).

En pharmacoépidémiologie, un suivi désigne un mode de surveillance *prospectif* mis en place pour identifier la survenue éventuelle d'un événement chez un individu ou dans une population.

Suivi thérapeutique *(therapeutic follow-up ou drug monitoring* ou *therapeutic drug monitoring).*

1° Etude *prospective* menée sur des sujets traités par un médicament dans les conditions prévues par l'autorisation de mise sur le marché *(therapeutic follow-up).*

Un suivi thérapeutique équivaut donc généralement à une cohorte traitement de type observationnel (voir ces termes).

2° Désigne également la surveillance d'un patient, au moyen de *dosages plasmatiques du médicament*, de manière à optimiser l'adaptation posologique (*drug monitoring* ou *therapeutic drug monitoring).*

Suppositoire *(suppository)*

Forme pharmaceutique solide destinée à l'administration par voie rectale de dose unitaire de médicament.

Les suppositoires peuvent avoir une action générale ou locale selon que le principe actif est absorbé ou non. Leur excipient est, soit une substance solide fondant à la température du corps (beurre de cacao, gélatine glycérinée, glycérides de synthèse), soit un mélange de polyéthylènes glycols se dissolvant dans la cavité rectale. Ils sont en forme d'obus ou de torpille.

Surdosage *(overdose)*

Administration d'une quantité de médicament ou produit, quantité par prise ou cumulée supérieure à la dose maximale recommandée par le Résumé des Caractéristiques (RCP, voir ce terme) *(JO du 8 Octobre 2013).*

Suspension

Liquide contenant des particules solides finement divisées.

On parle aussi de suspension d'AMM (à ne pas confondre avec retrait d'AMM).

Switch

Terme anglais signifiant changement, permutation et désignant le fait qu'un sujet (appelé *switcher*) change de médicament au cours d'une période de suivi.

Un switch décrit, par exemple, le fait qu'un patient passe, avec ou sans avis médical, d'une stratégie thérapeutique à une autre.

Syndrome d'abstinence *(withdrawal syndrom)*

Manifestations nocives, somatiques apparaissant à l'arrêt de la prise d'une drogue ou d'un médicament traduisant un état de dépendance physique.

Voir : dépendance physique.

Syndrome de sevrage *(withdrawal syndrom)*

Voir syndrome d'abstinence.

Synergie *(synergy)*

On parle d'interaction médicamenteuse (voir ce terme) synergique entre deux médicaments A et B lorsque l'effet pharmacodynamique du médicament A [E (A)] est majoré par l'effet pharmacodynamique du médicament B [E (B)].

On distingue classiquement :

- la *synergie additive* lorsque l'effet pharmacodynamique de deux médi-caments *est égale* à la somme des effets de chacun d'entre eux : E (A + B) = E (A) + E (B) (1 + 1 = 2) ;
- la *synergie potentialisatrice* lorsque l'effet pharmacodynamique de l'asso-ciation des deux médicaments est *supérieur* à la somme des effets de chacun d'entre eux pris isolément :

E (A + B) > E (A) + E (B) (1 + 1 = 2,5).

On utilise cette propriété de synergie dans l'association de certains médicaments comme deux antibiotiques entre eux ou les anticancéreux entre eux.

La synergie s'oppose à l'*antagonisme* où l'effet de l'asso-ciation est inférieur au plus actif des composants utilisés seuls :

E (A + B) < E (A) si A est le plus actif, soit encore 1 + 1 = 0,5.

Système de gestion des risques *(risk management plan)*

« Ensemble d'activités de PharmacoVigilance (voir ce terme) ayant pour but d'identifier et de décrire les risques liés à un médicament ou à un produit et un ensemble de mesures dont l'objectif est de prévenir ou de minimiser ces risques, y compris l'évaluation de l'efficacité desdites activités et mesures. Cet ensemble d'activités et de mesures est proportionné aux risquesavérés et aux risques potentiels du médicament ou du produit, ainsi qu'à la nécessité de disposer d'informations de sécurité après l'Autorisation de Mise sur le Marché (voir ce terme). »

T

Tablette *(tablet)*

Comprimé sucré à laisser fondre dans la bouche en vue d'une action locale.

Tachyphylaxie *(tachyphylaxy)*

Tolérance fonctionnelle aiguë survenant dès la (ou les) première(e)s utilisation(s) du médicament.

Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR) :

Le TFR concerne les groupes génériques. Le montant du remboursement des spécialités d'un groupe générique s'effectuera sur la base d'un prix de référence identique applicable à toutes les marques. Si un patient refuse la délivrance ou la prescription d'un générique au profit du médicament princeps, il devra payer la différence entre le tarif de référence servant de base au remboursement et le prix de la spécialité délivrée. Cette mesure cherche à favoriser le développement du médicament générique en France et complète le dispositif déjà en vigueur (substitution par le pharmacien, prescription en DCI).

Taux de remboursement

Part, en pourcentage, du prix du médicament remboursable pris en charge par l'Assurance Maladie.

Témoin *(control)*

Sujet ou groupe de sujets servant de référence dans une comparaison.

Dans un essai clinique, un témoin est issu de la même population source que le sujet sélectionné et ne diffère de lui que par le paramètre dont on veut étudier l'influence (prise du médicament à l'étude).

Temps d'occurrence du pic des concentrations plasmatiques

Voir Tmax.

Tératogénicité *(teratogenicity)*

Etymologiquement : production de monstruosité.

Action d'une substance médicamenteuse (ou non) se traduisant par la présence de malformations congénitales chez le fœtus.

Le terme de tératogénicité doit être réservé au cas où l'agent chimique, médicamenteux ou non, s'attaque à l'embryon et non à la mère. La recherche d'une tératogénicité fait partie des études pré cliniques du segment II de toxicologie de la reproduction.

Thérapie Ciblée

Médicaments qui visent une cible moléculaire spécifique.

En théorie, cette cible n'est censée n'être présente que dans les cellules tumorales de certains patients. Terme mal adapté (car la majorité des médicaments visent une cible moléculaire ou un récepteur), introduit en cancérologie par opposition aux cytotoxiques, qui agissent sur leur cible mais aussi sur de nombreuses autres cellules (d'où leurs effets indésirables).

Thérapeutique *(therapeutics)*

Etymologiquement, vient du mot latin " thera " qui veut dire " au service de ".

Etude des actions et pratiques propres à soulager ou guérir les malades. La thérapeutique recense l'*ensemble* des soins et de la prise en charge à apporter au malade.

La principale différence entre pharmacologie et thérapeutique réside dans le fait que la première part des propriétés de base des médicaments et en déduit les indications et contre-indications alors que la seconde part du malade et de la maladie à traiter et cherche les meilleurs moyens d'y parvenir. Ces moyens thérapeutiques peuvent être médicamenteux mais aussi chirurgicaux, physiques (rééducation fonctionnelle, kinésithérapie…), radiologiques (radiothérapie…) ou autres (stimulateurs cardiaques, angioplastie, thermalisme, climatisme, hygiène, psychothérapie…).

Ticket modérateur

Part de la dépense à la charge des assurés sociaux et pouvant éventuellement être, totalement ou partiellement, remboursée par les mutuelles ou les assurances complémentaires.

Tiers payant *(direct payment by insurer)*

Principe selon lequel les prestations d'Assurance Maladie dues sont réglées directement par l'Assurance au prestataire de santé (médecin, pharmacien, etc.) sans que l'assuré n'ait à faire l'avance de fonds.

La faculté du " tiers payant " s'est développée dans le cadre d'un souci d'équité sociale (égalité d'accessibilité du système de santé) en permettant aux plus démunis de pas renoncer aux soins dont ils ont besoin (puisqu'ils n'ont pas à avancer de fonds). La généralisation du tiers payant favorise donc la consommation de soins.

Tirage au sort *(randomisation)*

" Décision ou désignation par le recours au hasard " (Dictionnaire Robert).

Par exemple, dans un essai clinique, le tirage au sort (par une table de nombres au hasard ou un processus informatique aléatoire) est utilisé pour décider, sans aucune intervention subjective, lequel des médicaments à comparer chaque sujet va recevoir.

L'attribution de l'exposition par tirage au sort est la seule méthode garantissant une répartition équilibrée entre les groupes des variables, identifiées ou non, susceptibles de biaiser l'analyse.

Tmax

Temps (exprimé en minutes ou heures) au bout duquel est obtenu la concentration plasmatique maximale d'un médicament (Cmax) après son administration (encore appelé temps d'occurrence du pic des concentrations plasmatiques).

La connaissance du Tmax permet de préjuger en pratique du maximum de l'effet thérapeutique attendu après administration d'une dose du médicament.

Tolérance *(tolerance)*

" Diminution des effets sur l'organisme d'une dose fixe d'une substance au fur et à mesure que l'on répète son administration.

Ce phénomène conduit à accroître les doses pour obtenir l'effet recherché ". (Dictionnaire Robert).

On parle donc de tolérance à la morphine ou à d'autres médicaments ou drogues.

On peut aussi parler de tolérance d'un individu mais jamais de la tolérance à un médicament. On doit alors utiliser le terme d' " effet indésirable d'un médicament " ou dire que ce médicament est bien ou mal toléré (pour ne pas utiliser l'anglicisme " tolerabilité " venu de " tolerability " anglo-saxon).

Topique *(topic)*

Médicament administré localement.

Un collyre, un gel, une pommade sont des formes topiques.

Toxique *(toxic)*

Issu de la racine grecque *toxkon* qui veut dire " poison pour flèche.

Manifestation nocive découlant de l'administration d'une dose toxique (c'est-à-dire supra thérapeutique) d'un médicament.

Il ne faut pas utiliser le terme de " toxique " comme synonyme d'effet indésirable.

On doit parler d'effet " toxique " d'un médicament lorsque (et seulement lorsque) celui-ci est utilisé à dose supra thérapeutique. Lors d'utilisation aux doses recommandées par les RCP et l'AMM (voir ces termes), on doit parler d' " effet indésirable ".

Toxicité *(toxicity)*

Propriété d'une substance (poison) capable de tuer un être vivant.

Toxicologie *(toxicology)*

Etude ou science des poisons.

A bien différencier de la pharmacologie, la science des médicaments.

Toxicomanie *(drug addiction))*

Terme désuet, à éviter. L'OMS recommande les termes « addiction » ou « conduite addictives » (voir ces termes).

Toxicovigilance

Surveillance des effets toxiques pour l'homme d'un produit, d'une substance ou d'une pollution aux fins de mener des actions d'alerte, de prévention, de formation et d'information.

La ToxicoVigilance (TV) est assurée, en France, par le réseau des CAP (Centres Anti-Poiusons).

Traçabilité *(traceability, tagging)*

« Aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'un article ou d'une activité, ou d'articles ou d'activités semblables, au moyen d'une identification enregistrée » (norme internationale ISO 8402).

Appliquée aux produits de santé, la traçabilité peut être définie comme la capacité de retracer le cheminement d'un produit santé (en amont comme en aval) depuis son origine jusqu'à son utilisation.

La traçabilité a notamment pour objectifs de :

- protéger le patient et les acteurs de santé,
- identifier à tout moment le patient à qui le produit a été administré,
- localiser à tout moment le produit de santé,
- garantir la qualité du produit de santé,
- permettre le cas échéant le retrait d'un produit de santé.

Les vigilances sanitaires des produits de santé participent à assure la traçabilité des produits de santé.

Concernant la traçabilité en transfusion et en hémovigilance, les bonnes pratiques transfusionnelles (arrêté du 10 septembre 2003 portant homologation du règlement de l'ANSM définissant les principes de bonnes pratiques ont doivent se doter les établissements de transfusion sanguine JORF 226 du 30 septembre 2003) la définit comme l' « aptitude à retrouver l'historique, la mise en œuvre ou l'emplacement de ce qui est examiné. La traçabilité d'un produit sanguin labile désigne : l'établissement du lien entre le donateur, le don, les produits et leur devenir qu'ils aient été ou non utilisés. »

La traçabilité est devenue une exigence réglementaire pour les produits sanguins et les médicaments dérivés du sang. Elle est du ressort du pharmacien.

Traité *(treated)*

Est considéré comme traité un sujet prenant un médicament dans des conditions (d'indication, de posologie, de durée de traitement, etc.) permettant d'en attendre un bénéfice thérapeutique.

A différencier du mot *exposition* définissant les conditions pour un sujet à risque de présenter un effet indésirable donné. Selon les cas, un sujet peut donc être traité et exposé, traité et non exposé ou exposé et non traité.

Traitement *(treatment)*

Ensemble des moyens thérapeutiques (médicaments mais aussi autres) mis en jeu par le médecin pour traiter son malade.

Le Médicament ne résume pas le traitement d'un malade !

Triple aveugle *(triple blind)*

Terme impropre à remplacer par " triple insu ".

Triple insu *(triple blind)*

Voir insu.

U

Unité de prise

Présentation d'un médicament contenant une dose unitaire.

Up-regulation

Augmentation du *nombre* des récepteurs à un médicament.

L'up-regulation s'observe par exemple lors de la réduction de la libération du neurotransmetteur par un médicament (puisque les récepteurs seront moins stimulés) ou encore lors de l'utilisation par un antagoniste. Ainsi, les bêta-bloquants augmentent le nombre de récepteurs bêta-adrénergiques et ceci est mis à profit dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

L'up-regulation (augmentation du *nombre* des récepteurs) est à différencier de l'hypersensibilisation (augmentation de la *réponse*, de la *fonctionnalité*) (voir ce terme).

Usage abusif

Terme parfois utilisé comme synonyme d'abus (voir ce terme).

Usage détourné d'un médicament

Utilisation volontaire d'un médicament à des fins récréatives, frauduleuses ou lucratives (revente), délictuelles ou criminelles (soumission chimique) (voir ce terme).

V

Vaccin *(vaccine)*

Un vaccin est un médicament, correspondant à une solution d'origine microbienne administrée à un individu pour l'immuniser contre certaines maladies.

Un vaccin contient des virus, des bactéries ou des parasites (tués ou vivants mais alors affaiblis), ou encore des toxines ou des fragments de ces micro-organismes. Le vaccin doit conserver un pouvoir antigénique suffisant pour que son injection (voie préférentielle d'administration des vaccins) suscite des réactions immunitaires, sans pour autant provoquer la maladie.

Validation *(validation)*

Processus qui permet d'établir qu'une méthode est scientifiquement fondée.

Validité *(validity)*

Un instrument est *valide* lorsqu'il mesure réellement ce qu'il est sensé mesurer.

On parle aussi de *validité d'une étude* : on dit qu'une étude est valide lorsqu'on peut étendre ses conclusions à l'ensemble de la population.

On distingue deux types de validité d'étude :

- *validité interne* : le groupe à l'étude et le groupe témoin sont sélectionnés et comparés de telle sorte que les différences observées entre les deux groupes, sur les variables dépendantes, soient uniquement dues à la différence d'effets que l'on veut tester.
- *Validité externe (généralisation)* : une étude présente une validité externe ou est dite généralisable si elle peut produire des résultats non biaisés applicables à une population cible donnée (*target population).* Par exemple, les résultats d'une étude conduite chez les sujets masculins caucasiens peuvent-ils ou non être généralisés à tous les hommes ? Les résultats de cette étude ne seront cependant pas généralisables à toutes les femmes.

Vectorisation

La vectorisation des médicaments correspond au transport des molécules biologiquement actives jusqu'à leur cible biologique. Les "vecteurs" sont des systèmes particulaires comme les nanoparticules ou les liposomes assurant (et optimisant) le transport des médicaments. Ce type de stratégie est développé pour chercher à majorer les effets favorables et minorer les effets indésirables d'un médicament. En particulier, on cherche à utiliser la vectorisation par les médicaments antimigraineux.

Vidal® (dictionnaire)

Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques réédité chaque année.

Il rassemble les monographies (RCP, Résumé des Caractéristiques du Produit) des spécialités proposées par le laboratoire pharmaceutique et approuvées à l'ANSM (voir ce terme) par la Commission d'AMM.

Le dictionnaire Vidal comprend le classement des médicaments par dénominations communes internationales (DCI) (section bleue), le classement des médicaments par familles thérapeutiques (section jaune), le classement des génériques (section rouge), les monographies des médicaments (y compris produits de contraste, sang et ses composants labiles) par ordre alphabétique (section blanche), l'ensemble des produits de soin, d'hygiène et de santé (dont les stations thermales) (section saumon), le répertoire par établissement des médicaments, des produits et du thermalisme (section verte) ainsi qu'un supplément annuel d'interactions médicamenteuses. Plusieurs suppléments de mises à jour annuelles sont disponibles.

Le dictionnaire Vidal indique également l'adresse et les numéros de téléphone des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, des Centres d'Evaluation et d'Informations sur les Pharmacodépendances et des Centres Anti-Poisons ainsi que le calendrier vaccinal, la liste des substances et procédés dopants interdits par le Ministère de la Jeunesse et des Sports. Le Dictionnaire inclus depuis quelques années les informations sur les modalités de prescriptions et de délivrance des médicaments ainsi que des règles et des recommandations thérapeutiques (avec en particulier des informations de l'ANSM à type d'information de pharmacovigilance, d'information sur grossesse et allaitement, d'information sur le médicament et conduite automobile ou de mises au point sur le bon usage du médicament en cas de vague de chaleur, le calendrier vaccinal, les recommandations concernant les voyageurs ou les vaccinations).

Le Dictionnaire Vidal est disponible par voie électronique (www.vidal.fr) et est mis à jour de façon hebdomadaire.

Visa de publicité

Autorisation préalable à la diffusion du message publicitaire destiné au public délivré par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (ou par le Ministre chargé de la Santé) pour les produits " bénéfiques pour la santé " après avis de la Commission de Publicité.

Visiteur médical (VM) *(representative in pharmaceutical products)*

Personne titulaire d'une carte professionnelle, attestant d'une formation spécifique de niveau bac + 3, salariée par un laboratoire pharmaceutique (ou par un prestataire de service), ayant pour fonction l'information des professionnels de santé habilités à prescrire en vue de *promouvoir* la prescription des produits commercialisés par un ou plusieurs laboratoires pharmaceutiques.

Est synonyme de délégué médical ou de délégué à l'information médicale.

Voie sublinguale

Voie d'administration des médicaments placés dans la bouche, l'absorption se faisant à travers la muqueuse buccale.

La voie sublinguale permet de contourner le premier passage hépatique obligatoire.

Voies d'administration

Portes d'entrée du médicament dans l'organisme.

Voies d'élimination

Emonctoires par lesquels le principe actif est métabolisé ou excrété en dehors de l'organisme.

Volontaire *(volunteer)*

Sujet (sain ou malade) se prêtant de son plein gré à une recherche biomédicale après avoir donné son consentement écrit en pleine connaissance des buts, des contraintes et des éventuels risques inhérents à cette recherche.

On ne peut juridiquement faire participer une personne à une recherche sans avoir obtenu son consentement écrit. Selon l'article 7 du pacte international relatif aux droits civils et politiques, " nul ne sera soumis à la torture ni à des peines ou traitements inhumains ou dégradants. En particulier, il est interdit de soumettre une personne sans son libre consentement à une expérience médicale ou scientifique". Dans le cadre de la loi de Santé Publique, il est prévu que pour les cas où un consentement éclairé ne peut être recueilli au préalable auprès de la personne soumise à la recherche (situation d'urgence, malades psychiatriques, mineurs ou sujets sous tutelle), le consentement sera sollicité auprès d'un proche, de la personne de confiance, du tuteur.

Volume (apparent) de distribution d'un médicament *(drug distribution volume)*

Volume théorique (exprimé en L ou en L/kg) qu'occuperait un médicament s'il était dans tout l'organisme à la même concentration que dans le plasma.

Le volume de distribution (Vd) permet de quantifier la répartition d'un médicament au niveau tissulaire : plus il est important, plus la distribution est intense. La connaissance du volume de distribution ne présente aucune valeur prédictive concernant l'efficacité ou le risque d'effets indésirables du médicament. Son interprétation permet de discuter la répartition d'un médicament dans l'organisme. Chez l'Homme, on considère qu'un médicament dont le Vd est inférieur à 4 litres se distribue uniquement au secteur plasmatique et qu'un autre médicament dont le Vd approche les 42 L doit être considéré comme se distribuant à l'ensemble des secteurs hydriques. On utilise en pratique la Vd pour le calcul de la dose de charge (voir ce terme) à administrer afin d'obtenir rapidement une concentration sanguine efficace.

W

Wash-out

Etymologiquement, vient du mot anglais signifiant “ élimination par lavage ”.

Elimination, plus ou moins complète du principe actif d’un médicament au terme d’une période de son traitement.

Une période de *wash-out* suffisamment prolongée est indispensable pour amener les sujets d’une étude à leur état de base, c’est-à-dire pour considérer qu’un médicament n’est plus susceptible d’interférer avec la mesure projetée. On utilise en particulier une période de wash-out entre les deux périodes de traitement dans les essais croisés *(cross-over).*

X

Xénobiotique

Toute substance non alimentaire et non médicamenteuse entrant en contact avec l’organisme.

Z

Zone thérapeutique

Intervalle de concentrations plasmatiques d'un médicament dont la limite inférieure est le seuil d'efficacité et la limite supérieure le seuil de toxicité.

2ème partie

Pharmacologie

Pratique

SEGMENTS CLES DES DCI (liste non exhaustive)

SEGMENTS CLES de la Dénomination Commune Internationale	CLASSE PHARMACOLOGIQUE	CLASSE(S) THERAPEUTIQUE(S)
-ac	certains antiinflammatoires non stéroïdiens	antalgiques, antipyrétiques, antiinflammatoires
-adol	certains morphiniques	antalgiques
-astine	certains antihistaminiques H1	antiallergiques
-azépam, -azam, -azolam	benzodiazépines	hypnotiques, anxiolytiques, antiépileptiques, myorelaxantes
-azoline	alpha stimulants	vasoconstricteurs nasaux
-azosine	alpha-bloquants	antihypertenseurs, anti prostatiques, vasodilatateurs…
-bactame	inhibiteurs des bêta-lactamases (exception : acide clavulanique)	antiinfectieux
-barbital	barbituriques	antiépileptiques
-bendazole	inhibiteurs de la poymérisation de la tubuline	antiparasitaires antihelminthiques
bol	stéroïdes anabolisants	
-caïne, -caïn-	inhibiteurs des canaux sodiques	anesthésiques locaux, anti arythmiques
-calci-	dérivés et analogues de la vitamine D (exception : calcitonine)	Antirachitiques,…
-capone	inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase	antiparkinsoniens
cef-	céphalosporines	antiinfectieux
-cilline	dérivés de la pénicilline	antiinfectieux
-conazole	antifongiques systémiques azolés	antiinfectieux
cort-	certains corticoïdes	antiasthmatiques, antioedémateux, antiinflammatoires…
-coxib	inhibiteurs de la COX (antiinflammatoires non stéroïdiens)	antalgiques, antipyrétiques, antiinflammatoires…
-cycline	cyclines	antiinfectieux
-dipine	dihydropyridines anticalciques	antihypertenseurs, antiangoreux
-dronique	biphosphonates	antiostéoporotiques, antipagetiques
-entan	antagonistes du recepteur de l'endothéline	antiHTA pulmonaire
erg-	alcaloïdes de l'ergot de seigle	antimigraineux, ocytociques, vasodilatateurs périphériques
-ermine	facteurs de croissance	la lettre avant « –ermine » précise le facteur de croissance concerné
-fentanil ou fentanyl	dérivé du fentanyl	analgésiques morphiniques
-fiban	antagoniste des récepteurs GPIIb/IIIa	antiagrégants plaquettaires
-fibrate	fibrates	hypolipidémiants
-fovir	dérivés de l'acide phosphonique	antiviraux
-gab-	gabamimétiques	antiépileptiques
gado-	médicaments diagnostiques, dérivés du gadolinium	produits de diagnostic
-gatran	antithrombines	anti thrombotiques
-gène	Médicaments du génie génétique	diverses
gest	stéroïdes progestogénes	contraception hormonale, THS, endométriose, certains troubles menstruels
-giline	IMAO B	antiparkinsoniens
-gli	antihyperglycémiants	hypoglycémiants
-gliptine	Inhibiteurs de la dipeptidyl dipetidase 4 (DPP-4)	hypoglycémiants
-icam	antiinflammatoires non stéroïdiens du groupe des oxicams	antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires…

-iféne	Anti-oestrogènes	stimulation de l'ovulation, ostéoporose, cancers du sein
-inib	inhibiteurs des tyrosines kinases	anticancéreux
io-	produits de contraste iodés	opacificateurs des organes creux
-ium	ammoniums quaternaires	antiseptiques spermicides
-kirène	inhibiteur de la rénine	anti-hypertenseurs
-lukast	antagonistes des récepteurs aux leukotriènes	antiasthmatiques
-mab	anticorps monoclonaux	
-mide	diurétiques	antioedémateux, antihypertenseurs
-momab	anticorps monoclonaux murins	immunomodulateurs
-mustine	alkylants	antinéoplasiques cytotoxiques
-mycine	dérivés de la streptomycine	antiinfectieux
-nidazole	dérivés des nitro-5-imidazolés	antifongiques
-navir	antiprotéases	antirétroviraux
-olol	bêta-bloquants	antihypertenseurs, antiangoreux, antiarythmiques, antiangoreux…
-onidine ou -nidine	alpha 2 agonistes	antihypertenseurs, antiglaucomateux
-oprost	analogues des prostaglandines	
-oxacine	quinolones	antiinfectieux
-oxetine	dérivés de la fluoxétine, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	antidépresseurs, antalgiques spécifiques
-parine	dérivés de l'héparine	anticoagulants
-peridol ou –perone	neuroleptiques dérivés des butyrophénones	antipsychotiques,antiémétiques
-phylline	dérivés de la théophylline	anti-asthmatiques
-phine	agissant sur les récepteurs opiacés	antalgiques opiacés
-platine	dérivés du platine	antinéoplasiques cytotoxiques
-poétine	Facteurs sanguins de type érythropoïétine	
-prazole	inhibiteurs de la pompe à protons	anti-ulcéreux
-pressine	analogues de la vasopressine	antidiurétiques
-pride	neuroleptiques benzamides	antipsychotiques
-pril	inhibiteurs de l'enzyme de conversion	antihypertenseurs, insuffisance cardiaque
-profène	Certains antiinflammatoires non stéroïdiens	antalgiques, antipyrétiques, antiinflammatoires
-prost-	dérivés des prostaglandines	abortifs, déclenchement du travail, antiulcéreux, anti ischémiques…
-réline	analogues de Gn-RH	stérilité, infécondité, endométriose
-retin	dérivés de la vitamine A	antiacnéïques
-rubicine	anthracyclines inhibiteurs des topoisomérases II	anticancéreux
-sartan	antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	Antihypertenseurs insuffisance cardiaque (certains)
-sentan	antagonistes du récepteur de l'endothéline	vasodilatateurs de l'hypertension artérielle pulmonaire HTAP
-setron	antagonistes 5HT3	antiémétiques
-steïne	destructeurs des ponts disulfures	fluidifiants bronchiques
-stime	facteurs de croissance hématopoïétiques	immunostimulants
-taxel	érivés des taxanes	antinéoplasiques cytotoxiques
-tecan	inhibiteurs de la topoisomerase 1	antinéoplasiques cytotoxiques
-terol	bêta2 stimulants	antiasthmatiques
-tidine	antihistaminiques H2	antiulcéreux
-tizide ou -thiazide	thiazidiques	diurétiques
-trexate	antagonistes de l'acide folique	antinéoplasiques
-triptan	agonistes 5HT1D	antimigraineux
-trop-	atropiniques	nombreuses
-vaptan	antagonistes de la vasopressine	anti hyponatrémiants

-vastatine	inhibiteurs de l'HMG CoA réductase	hypolipidémiants
-vérine	spasmolytiques non anticholinergiques	antalgiques, antispasmodiques
vin-	alcaloïdes de la pervenche	cytostatiques, vasodilatateurs cérébraux
-vir	inhibiteurs de protéase	antiviral
-vudine	analogues nucléosidiques	antirétroviraux
-xaban	inhibiteurs directs du facteur Xa	antithrombotiques
-zapine	neuroleptiques " atypiques "	antipsychotiques

Précisions concernant les DCI se terminant par mab

- ***La dénomination commune internationale (DCI) des anticorps monoclonaux*** se termine par le suffixe **–mab.** Pour rendre leurs DCI plus explicites, le groupe de travail des DCI de l'OMS et le groupe de travail de la Pharmacopée internationale ont adopté une nomenclature distinguant des sous-groupes.

- ***Des sous-segments-clés*** ont ainsi été créés, correspondant à l'origine de la substance (en d'autres termes aux cellules qui ont servi à sa production) : **u** pour l'Homme (origine humaine), **o** pour la souris, **a** le rat, **e** le hamster, **i** le primate, **xi** désignant les anticorps chimériques et **zu** les anticorps humanisés.

- ***Une autre série de sous-segments-clés*** correspond à la classe dans laquelle l'anticorps se range : **-ba(c)** - pour antibactériens, **-ci (r)** - pour les médicaments système cardiovasculaire, **-le(s)** - pour les médicaments des "lésions infectieuses", **-li(m)** - pour les immunomodulateurs, **-vi(r)** - pour les antiviraux.

- ***Le nombre d'anticorps monoclonaux*** orientés vers la cancérologie est si important que les sous-segments-clés sont au nombre de 7 dans ce seul domaine, désignant alors l'organe visé ou la tumeur : **-co(l)** - pour le côlon, **-go(t)** - le testicule, **-go(v)** - l'ovaire, **-ma(r)** - le sein, **-me(l)** - le mélanome, **-pr(o)** - la prostate et **-tu(m)** - les diverses autres tumeurs.

- ***Ainsi, l'infliximab*** (Remicade®) est un anticorps monoclonal **(mab)** chimérique **(xi)** employé pour ses propriétés immunodépressives **(li).**

EXEMPLES DE PHARMACOVIGILANCE : QUELQUES EFFETS INDESIRABLES SELON LES ORGANES OU SYSTEMES ATTEINTS (Liste non exhaustive)

J.L. MONTASTRUC et H. BAGHERI

Les paragraphes en gras sont à connaître impérativement

1- EFFETS INDESIRABLES NEURO-PSYCHIATRIQUES

- *NEUROPATHIES PERIPHERIQUES* : alcaloïde de la pervenche (vincristine), cisplatine, antituberculeux (isoniazide), métronidazole, sels d'or, thalidomide, amiodarone, statines...

- *CONVULSIONS* : pénicilline, isoniazide, antidépresseurs imipraminiques, sevrage des benzodiazépines, tramadol.

- *SYNDROMES EXTRAPYRAMIDAUX* : neuroleptiques vrais (première génération : butyrophénones, phenothiazines… seconde génération : rispéridone, olanzapine…) et " cachés " : métoclopramide (chez le sujet âgé et l'enfant), flunarizine, sulpiride et dérivés, trimétazidine.

- *CAUCHEMARS* : bêta-bloquants (liposolubles), varénicline.

- *SOMNOLENCE* : neuroleptiques sédatifs, benzodiazépines, analgésiques morphiniques, antihistaminiques H1 de première génération, antihypertenseurs centraux, agonistes dopaminergiques, antidépresseurs imipraminiques.

- *CEPHALEES* : hypnotiques (au réveil), AINS (indoliques), antimigraineux (ergotés, triptans), vasodilatateurs (dérivés nitrés, anticalciques).

- *STIMULATION DE L'APPETIT* : neuroleptiques, cortisoniques, lithium, contraceptifs, androgènes, oestrogènes, antimigraineux.

- *PERTE D'APPETIT :* amphétaminiques (et aussi antinéoplasiques !)

- *EUPHORIE*: tous les produits capables d'engendrer une pharmacodépendance, analgésiques antipyrétiques, cortisoniques.

-*TROUBLES DU SOMMEIL :* anorexigènes, sympathomimétiques, antiparkinsoniens dopaminergiques, varénicline.

- *SYNDROMES CONFUSIONNELS et/ou HALLUCINATOIRES* : hallucinogènes, atropiniques, antiparkinsoniens dopaminergiques, lithium, cortisoniques, méfloquine, benzodiazépines, barbituriques, diurétiques (fortes doses), fluoroquinolones, tramadol.

- *ETATS DEPRESSIFS* : antihypertenseurs centraux, amphétamines (à l'arrêt), bêta-bloquants (liposolubles), interférons, varénicline

- *AMNESIE* : atropiniques, benzodiazépines.

- *SENSATIONS VERTIGINEUSES* : aminosides, antimalariques et tout médicament engendrant une hypotension artérielle.

- *ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL* : cocaïne, contraceptifs oraux, vasoconstricteurs nasaux (phenylpropanolamine…)

- *TREMBLEMENTS* : agonistes bêta-adrénergiques, antidépresseurs imipraminiques (fortes doses), immunosuppresseurs (tacrolimus).

- *AGGRAVATION D'UNE MYASTHENIE* : aminosides, D-penicillamine, polymyxines, télithromycine

- *SYNDROME ATROPINIQUE* : (synonyme de syndrome muscarinique) tout médicament à propriétés atropiniques : atropine, scopolamine, antiparkinsoniens atropiniques (chef de file : trihexyphenidyle), antispasmodiques atropiniques digestifs (tiémonium) ou urinaires (oxybutinine,….) bronchodilatateurs atropiniques (suffixe de DCI « pium »), collyres mydriatiques (chef de file : tropicamide), anti-H1 de 1ère génération, anti arythmiques (disopyramide), antidépresseurs imipraminiques (clomipramine, amitriptyline…), néfopam, neuroleptiques (phénothiazines).

2- EFFETS INDESIRABLES ORL

- *LESIONS cochléo-vestibulaires DEFINITIVES* entraînant vertiges et surdité : aminosides, cisplatine.

- *HYPOACOUSIE* : quinine, quinidine, salicylés (fortes doses), furosémide (fortes doses).

- *TROUBLES DU GOÛT :* inhibiteurs de l'enzyme de conversion (surtout captopril), terfinabine, D-Penicillamine, antithyroïdiens de synthèse.

3- EFFETS INDESIRABLES OCULAIRES

- *ATTEINTES DE LA CORNEE* : dépôts cornéens dus aux sels d'or ou d'argent, aux antipaludéens de synthèse (chloroquine), aux phénothiazines, à l'amiodarone ; lésions cornéennes avec les anesthésiques locaux en collyre ou extension des lésions cornéennes favorisées par les collyres cortisoniques.

- *CATARACTES* : après applications prolongées de cortisoniques (par voie locale ou générale)

- *RETINOPATHIES* : quinine, chloroquine, neuroleptiques phénothiaziniques.

- *NEVRITE OPTIQUE* : éthambutol, isoniazide.

- *ACCES DU GLAUCOME AIGU : atropiniques*

- *GLAUCOME CHRONIQUE* : cortisoniques (surtout par voie locale).

- *TROUBLES DE LA VISION DES COULEURS* : digitaliques, sildénafil et dérivés

4-EFFETS INDESIRABLES MUSCULAIRES ET OSSEUX

- *OSTEOPOROSE* : glucocorticoïdes, héparine

- *OSTEOMALACIE* : antiépileptiques anciens (dont les barbituriques)

- ***MYOPATHIES, MYALGIES :*** **glucocorticoïdes, fibrates, statines, immunosuppresseurs, vaccins, interférons, antirétroviraux**

- ***TENDINOPATHIES*** **: fluoroquinolones** (et plus rarement statines)

- ***RHABDOMYOLYSE*** **: fibrates, statines**

5- EFFETS INDESIRABLES CARDIAQUES

- BRADYCARDIE OU TROUBLES DE LA CONDUCTION lors de fortes doses ou d'association entre béta-bloquants, anti arythmiques (tous y compris l'amiodarone), digoxine, anticholinestérasiques ou anticalciques cardiotropres (diltiazem, vérapamil)

- ***ALLONGEMENT DU QT (et torsade de pointe)*** **: de nombreux médicaments et en particulier :**

- **Cardiotropes : digitaliques, anti arythmiques (tous),**
- **Psychotropes : neuroleptiques, antidépresseurs imipraminiques,**
- **Anti infectieux : fluoroquinolones (et surtout la moxifloxacine), antipaludéens (quinine, chloroquine…), macrolides (érythromycine IV, clarithromycine…)**
- **Et aussi antihistaminiques H1 de seconde génération, méthadone…**

- *DIMINUTION DE LA FORCE CONTRACTILE* : bêta-bloquants (même en collyre), anticalciques bradycardisants (vérapamil, diltiazem), quinidine.

- *MYOCARDITES* : anthracyclines, certains neuroleptiques (dont la clozapine).

- *VALVULOPATHIES :* dérivés de l'ergot de seigle, benfluorex.

- *INSUFFISANCE CARDIAQUE* :
  - *mécanisme direct (inotropisme négatif)* : bêta-bloquants (même en collyre), anticalciques bradycardisants (vérapamil, diltiazem), antiarythmiques, cyclophosphamide, anthracyclines, interféron

- *mécanisme indirect (rétention sodée)* : oestroprogestatifs, androgènes, glucocorticoïdes, AINS, glitazones, anti-TNF alpha.

6- EFFETS INDESIRABLES TENSIONNELS

-*HYPERTENSION ARTERIELLE*: AINS, glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, œstrogènes, estroprogestatifs, réglisse, vasoconstricteurs nasaux, sympathomimétiques alpha adrénergiques, hormones thyroidiennes (levotyroxine), antidépresseurs sérotoninergiques et/ou noradrénergiques (duloxétine, venlafaxine), antiangiogéniques (AC monoclonaux anti VEGF comme le bévacizumab Avastin®) ou inhibiteurs des tyrosines kinases (« nib » comme l'imatinib Glivec®), immunosuppresseurs (ciclosporine Néoral® Sandimun®, tacrolimus Prograf®) érythropoïétine (époétine Eprex®, NeoRecormon®…), cocaïne.

- *HYPOTENSION ARTERIELLE (et hypotension orthostatique)*: levodopa et agonistes dopaminergiques, neuroleptiques, antidépresseurs imipraminiques (mais pas sérotoninergiques IRS), antihypertenseurs vasodilatateurs ou sympatholytiques (alpha bloquants), diurétiques (fortes doses), dérivés nitrés (fortes doses), sildenafil

7- EFFETS INDESIRABLES HEMATOLOGIQUES

- *ANEMIES MEGALOBLASTIQUES* : antifoliques, antiépileptiques.

- *ANEMIES HEMOLYTIQUES (déficit en G6PD):* beta-lactamines, quinine, quinidine, thiazidiques, sulfamides, rifampicine, isoniazide, phénothiazines, interféron, zidovudine, barbituriques.

- *AGRANULOCYTOSES* : en plus des cytotoxiques à visées antitumorale ou antivirale, colchicine, AINS et antirhumatismaux (sels d'or et D-pénicillamine), anti-infectieux (beta-lactamines, sulfamides, interferon, antiviraux analogues nucléosidiques, antipaludéens), antithyroïdiens de synthèse (tous), neuroleptique atypique (clozapine), antiépileptiques (anciens), spironolactone.

- *THROMBOPENIES*
  - *cytotoxiques* : antimitotiques, AINS, sels d'or, interféron, antiépileptiques
  - *immuno-allergiques* : héparines (standard ou HBPM) et aussi antiépileptiques, quinidine, quinine, diurétiques thiazidiques, isoniazide, sulfamides.

- *EOSINOPHILIES* : très nombreux médicaments (dans le contexte d'allergie médicamenteuse).

- *METHEMOGLOBINEMIES* : dérivés *nitrés, sulfamides.*

- *LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE :* Mitoxantrone

- *ALTERATIONS DE LA CRASE SANGUINE* :
  - *Accidents par hypocoagulabilité (hémorragies)* : acide acétylsalicylique, AINS, clopidogrel, anticoagulants oraux, héparines
  - *Accidents par hypercoagulabilité (thrombo-embolies)* : contraceptifs oraux.

8- EFFETS INDESIRABLES GASTRO-INTESTINAUX

- *VOMISSEMENTS* : cytostatiques, lévodopa et agonistes dopaminergiques, morphiniques, digitaliques, antibiotiques (tétracyclines), theophylline (à fortes doses), placebo, etc...

- *ULCERES GASTRO-INTESTINAUX ET OESOPHAGIENS* : AINS (mais pas les corticoïdes en monothérapie), biphosphonates, anticholinestérasiques.

- *DIARRHEES* : antibiotiques à large spectre (tétracycline), colchicine, magnésium des antiacides, abus de laxatifs, ticlopidine.

- *CONSTIPATION OU ILEUS*
  - *par modification directe du bol intestinal* : hydroxyde d'aluminium, sucralfate, cholestyramine, diurétiques
  - *par action sur le système nerveux autonome* : atropiniques (neuroleptiques, Anti H1, antidépresseurs, antiparkinsoniens), opiacés, antihypertenseurs centraux.
  - *Autres* : verapamil.

- *COLITES PSEUDOMEMBRANEUSES* : lincomycines, bêta-lactamines.

- *ULCERATIONS OESOPHAGIENNES* : antibiotiques (doxycycline), dragées de chlorure de potassium, AINS, acide alendronique.

- *HOQUET* : corticoïdes, benzodiazépines.

9- EFFETS INDESIRABLES BUCCO-DENTAIRES

- *COLORATION DES DENTS :*
  - *intrinséques (dans la dent)* : fluor ou cyclines dans *l'enfance*
  - *extrinsèques (à la surface de la dent) :* chlorhexidine, fer.

- *HYPERPLASIE GINGIVALE* : antagonistes calciques de la famille des dihydropyridines, phénytoïne, ciclosporine.

- *SECHERESSE BUCCALE* : atropiniques.

- *APHTES BUCCAUX* : nicorandil.

- *OSTEONECROSES DE LA MACHOIRE* : biphosphonates (à doses utilisées en cancérologie).

10- EFFETS INDESIRABLES RENAUX

- *INSUFFISANCE RENALE FONCTIONNELLE* : diurétiques (sauf furosémide), AINS (y compris aspirine et coxibs), médicaments du SRAA (IEC, sartans, aliskirène)

- *INSUFFISANCE RENALE ORGANIQUE* : aminosides, antimitotiques cytotoxiques [méthotrexate, "platines" (carbo-, cis-, oxali-), ifosfamide], immunodépresseurs [ciclosporine, "olimus" (tacr-, sir-, évér), immunoglobulines intraveineuses, produits de contraste iodés, lithium, amphotéricine B.

- ATTEINTE TUBULO-INTERSTITIELLE IMMUNO-ALLERGIQUE: bêta-lactamines, AINS, ténofovir

- *CRISTALLISATION* : méthotrexate, sulfamides, indinavir

- *SYNDROME NEPHROTIQUE* : sels d'or, D-pénicillamine.

11- EFFETS INDESIRABLES PULMONAIRES

- *HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE* (HTAP): anorexigènes (tous), amphétamines.

- *SYNDROME ASTHMATIQUE* : bêta-bloquants (tous), anticholinestérasiques, acide acétylsalicylique, AINS, béta-lactamines.

- *FIBROSE PULMONAIRE* : bléomycine, antimitotiques, nitrofurantoïne, méthysergide et autres ergotés, amiodarone.

- *PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES* : nombreux médicaments dont amiodarone, bléomycine, méthotrexate, busulfan, nitrofurantoïne, minocyne, allopurinol, antiandrogènes non stéroïdiens, certains immunosuppresseurs (sirolimus, everolimus), interferons…

- ***TOUX* : inhibiteurs de l'enzyme de conversion**

12- EFFETS INDESIRABLES ENDOCRINIENS

- *INSUFFISANCE SURRENALIENNE* : cortisoniques (à l'arrêt d'un traitement prolongé).

-*AMENORRHEE-GALACTORRHEE* : neuroleptiques,(tous c'est-à-dire vrais et " cachés "), oestrogènes, opiacés.

- *GYNECOMASTIE* : spironolactone, oestrogènes, androgènes, anti-androgènes.

- *IMPUISSANCE* ou troubles de l'éjaculation : androgènes, antihypertenseurs, psychoactifs, cytostatiques.

- *DYSTHYROIDIES* : amiodarone, lithium, interférons alpha, antiseptiques iodés (mais pas les produits de contraste iodés).

13 - EFFETS INDESIRABLES METABOLIQUES

- *LIPODYSTROPHIES* : corticoïdes, antirétroviraux (anti protéases et analogues nucléosidiques).

- *ACIDOSE LACTIQUE* : metformine (biguanide), analogues nucleosidiques

- *HYPERURICEMIE* : diurétiques, aspirine (faible dose), certains cytostatiques

- ***HYPOGLYCEMIE*** **: tramadol (mais pas codéine), sulfamides antibactériens, alcool. Et aussi, chez le diabétique, attention aux IRS, IEC, quinine, quinidine et antiarythmiques de classe I.**

- *HYPERGLYCEMIE* : diurétiques thiazidiques, glucocorticoïdes, estroprogestatifs, progestatifs, hormones thyroïdiennes, bêta-stimulants (par voie IV), antiprotéases, neuroleptiques (antipsychotiques) de seconde génération (et surtout l'olanzapine), immunosuppresseurs (comme la ciclosporine ou le tacrolimus).

- *HYPERKALIEMIE* : médicaments du SRAA [anti aldostérones, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II (sartans), aliskirène], héparine, sels de potassium, AINS.

- *HYPOKALIEMIE* : diurétiques de l'anse ou thiazidiques, abus de laxatifs, amphotericine B, beta2-stimulants, insuline, corticoïdes (gluco- et minéralocorticoïdes).

- *HYPOMAGNESEMIE :* IPP Inhibiteurs de la pompe à protons

- *HYPERTRIGLYCERIDEMIE, HYPERCHOLESTEROLEMIE* : œstrogènes et contraceptifs oraux, antirétroviraux.

- HYPONATREMIE

- De dilution: antiépileptiques (carbamazépine, oxcarbazépine, lamotrigine), anticancéreux (ciclophosphamide, vincristine), antidépresseurs sérotoninergiques (et venlafaxine), desmopressine, IEC et plus rarement IPP.
- Par fuite sodée : diurétiques, lavements, mannitol.

14- EFFETS INDESIRABLES DERMATOLOGIQUES

- *PRURIT* : très nombreux médicaments et leurs excipients.

- *PHOTOSENSIBILISATION* : phénothiazines, sulfamides, amiodarone, diurétiques thiazidiques, griséofulvine, quinolones, cyclines, AINS (topiques et généraux)

- *LUPUS ERYTHEMATEUX* : antiépileptiques, isoniazide, antithyroïdiens.

- *PURPURA* : aspirine, glucocorticoïdes, barbituriques, sulfamides, hydantoïnes, iode, AINS, allopurinol

- *URTICAIRE* : aspirine, produits de contraste iodés, dérivés sanguins, vaccins, immunoglobulines par voie intraveineuse, bêta-lactamines, opiacés, sulfamides…

- *BULLOSES DISSEMINEES* (parmi lesquelles se rangent les *SYNDROMES DE LYELL et de STEVENS JOHNSON*) : sulfamides, antiépileptiques de première génération, AINS (surtout les oxicams), allopurinol.

- *ERYTHEME PIGMENTE FIXE* : sulfamides, cyclines, antiépileptiques, AINS

- *HYPERPIGMENTATION DE LA PEAU* : antipaludiques de synthèse, neuroleptiques phénothiazines, hydantoïnes, hypervitaminose A, contraceptifs oraux.

- *ALOPECIE* : antimitotiques, immunosupresseurs, antidépresseurs tricycliques, antiépileptiques, rétinoïdes, vitamine A, oestroprogestatifs, héparine.

- *HYPERTRICHOSE :* androgènes, progestatifs de synthèse, minoxidil.

- *ANGIOŒDEME* : pénicillines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

- *PUSTULOSE EXANTHEMATIQUE AIGUE GENERALISEE* : antibiotiques (macrolides, aminopénicillines), carbamazépine.

- *SYNDROME D'HYPERSENSIBILITE ou DRESS SYNDROME*: antiépileptiques, sulfamides, allopurinol, tétracyclines.

- *ACNE* : contraceptifs oraux, isoniazide, rifampicine, barbituriques, androgènes, glucocorticoïdes, ciclosporine.

- *PSORIASIS* : antipaludéens, bêta-bloquants, lithium.

15- HEPATITES

De très nombreux médicaments, et tout particulièrement, ceux introduits récemment dans l'ordonnance du malade. La liste qui suit n'est pas exhaustive.

- *CARDIOTROPES* : amiodarone, inhibiteurs calciques, nicorandil, quinidine, propafénone, flécaïnide, antivitamines K et notamment la fluindione, clopidogrel, statines, bosentan …

- ANTIINFECTIEUX :

- ***-ANTIBIOTIQUES :*** **cyclines, amoxicilline + acide clavulanique, macrolides, moxifloxacine, aminosides, cotrimoxazole, isoniazide, rifampicine…**
- ***-ANTIFONGIQUES*** **: terfinabine.**
- **-ANTIRETROVIRAUX : tous**

- *ANTIACNEIQUE* : isotrétinoïne.

- *ANTALGIQUES* : paracétamol en cas de surdose, AINS.

- *IMMUNODEPRESSEURS* : potentiellement tous.

- *ANTIEPILEPTIQUES* : potentiellement tous.

- *ANTIDEPRESSEURS* : surtout les imipraminiques, mais aussi agomélatine, duloxétine…

- *ANTIGOUTTEUX* : allopurinol.

- *PLANTES* : germandrée petit chêne, kava, chélidoine… et d'autres moins connues.

16-EFFETS TERATOGENES ET FOETOTOXIQUES

- *RETINOÏDES* : contre-indiqués chez la femme enceinte. Anomalies craniofaciales et cérébrales, malformations cardiaques…
- « pril » et « sartans » : contre-indiqués aux deuxièmes et troisièmes trimestres. Insuffisance rénale fœtale et/ou néonatale, mort *in utero*.
- AINS : contre-indiqués à partir du 6éme mois de grossesse. Insuffisance rénale fœtale et/ou néonatale, fermeture prématurée du canal artériel, mort fœtale.

17-AUTRES EFFETS INDESIRABLES

- FIEVRES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE : Béta-lactamines, sulfamides antibactériens, neuroleptiques (syndrome malin), antimitotiques (par nécrose cellulaire), vaccins, immunoglobulines par voie intraveineuse÷ la fièvre s'observe aussi dans le cadre du syndrome sérotoninergique
- SYNDROME SEROTONINERGIQUE : **Association de deux médicaments aux effets pro sérotoninergiques comme les :**
- ***antidépresseurs*** **[sérotoninergiques IRS (fluoxetine et autres) mais aussi imipraminiques]**
- ***IMAO*** **sélectifs (A utilisés comme antidépresseurs ou B prescrits comme antiparkinsoniens d'appoint), ou non sélectifs (prescrits comme antidépresseurs)**
- ***agonistes sérotoninergiques*** **(antimigraineux triptans ou ergotés)**
- ***opiacés*** **(dont en premier lieu le tramadol par sa propriété IRS) …**

- EFFET CANCERIGENE : CARCINOME DU VAGIN : diéthylstibestrol (administré à la mère)

- EFFET IMMUNOSUPPRESSEUR : (Augmentation du risque infectieux) : Corticoïdes, Anti-TNF-α, immunosuppresseurs (indiqués dans la greffe), médicaments aplasiants.

AU MOINDRE DOUTE, CONTACTER LE CENTRE MIDI-PYRENEES DE PHARMACOVIGILANCE, DE PHARMACOEPIDEMIOLOGIE ET D'INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT Téléphone : 05 61 25 51 12, Fax : 05 61 25 51 16
Courriel : pharmacovigilance.toulouse@chu-toulouse.fr www.bip31.fr

CENTRE MIDI-PYRENEES DE PHARMACOVIGILANCE, DE PHARMACOEPIDEMIOLOGIE ET D'INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT

Internet : http:// www.bip31.fr
Courriel : pharmacovigilance.toulouse@cict.fr

Que peut vous apporter le Centre de Pharmacovigilance de Toulouse ?

LES REPONSES A VOS QUESTIONS SUR LE MEDICAMENT *(voir coordonnées ci-dessous)*

Le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance **est au service de tous les professionnels de santé des secteurs hospitaliers et libéraux de la région Midi-Pyrénées (médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers, kinésithérapeutes, préparateurs en pharmacie,...) pour tout sujet concernant le Médicament:**

- **Recueil et analyse** de toute suspicion d'effet indésirable dû à un médicament afin d'établir le lien de causalité
- **Réponse à vos questions sur le médicament :**
  - Effets indésirables médicamenteux
  - Posologie, indications, contre-indications,...
  - Interactions médicamenteuses.
- **Aide à la prescription** chez les populations à risque (insuffisants rénaux, sujets âgés, enfants, femme enceinte ou allaitant...)
- **Evaluation des risques** d'une exposition médicamenteuse pendant la **grossesse** et aide à la prescription chez la **femme enceinte ou allaitant**
- Diffusion gratuite trimestrielle du Bulletin d'Informations sur le Médicament (www.bip31.fr). A demander en indiquant votre adresse e-mail

DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES AU CRPV

La PharmacoVigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation de médicaments **(ou des produits apparentés, y compris médicaments dérivés du sang).**

QUI DOIT DECLARER ? *Tous les professionnels de santé*

QUE FAUT-IL DECLARER ? Tout effet indésirable susceptible d'être du à un médicament (prescrit ou non par le praticien notificateur). La déclaration ***des effets indésirables " GRAVES[1] "*** **ou** ***" INATTENDUS[2] "*** au Centre Régional de Pharmacovigilance est obligatoire (décret du 13/03/1995):

1 ***Effet indésirable " GRAVE "*** est un effet :
- entraînant ou prolongeant une hospitalisation,
- entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables,
- déterminant une anomalie ou une malformation congénitale
- mettant en danger la vie du patient
- entraînant la mort.

2 ***Effet indésirable inattendu*** : non répertorié dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (Dictionnaire Vidal®).

COMMENT DECLARER ?

Soit par **courrier** : *par une simple lettre accompagnée du compte-rendu (anonyme) d'hospitalisation ou de consultation, ou à l'aide de la fiche de déclaration au verso au :*

Professeur Jean-Louis MONTASTRUC
Service de Pharmacologie Clinique - Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance
Faculté de Médecine
37, allées Jules-Guesde
31000 TOULOUSE

Soit par **téléphone** : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique)
Soit par **fax** : 05 61 25 51 16
Soit par **E-mail** : pharmacovigilance.toulouse@cict.fr
Soit en ligne : http://www.bip31.fr/declarationenligne.php

SI VOUS SOUHAITEZ RECEVOIR LE BULLETIN TRIMESTRIEL D'INFORMATION DE PHARMACOVIGILANCE
Merci de nous signaler votre adresse courriel à montastruc@cict.fr

CENTRE MIDI-PYRENEES DE PHARMACOVIGILANCE, DE PHARMACOEPIDEMIOLOGIE ET D'INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT

Internet : http:// www.bip31.fr

Courriel : pharmacovigilance.toulouse@cict.fr

DECLARATION D'UN EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX

PATIENT : **Nom** *(3 premières lettres)* **Prénom** *(première lettre)* **Département de résidence**

Date de Naissance: **Sexe** ☐ M ☐ F

Poids (kg) : **Taille (cm) :** **Antécédents :**

Patient hospitalisé à cause de l'effet indésirable : ☐ oui ☐ non

MEDICAMENT(S), suspects ou non

Dénomination	Posologie / voie	Date de début de prise	Si arrêt, date de fin de prise	Motif de prescription

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Effet(s) indésirable(s)	Date de survenue	Date de fin éventuelle	Evolution *(favorable, séquelles, décès, non encore rétabli, interruption de grossesse, malformation, inconnue)*

Description du cas : *clinique, chronologie des événements, traitement correcteur éventuel, diagnostics différentiels éliminés, récidive des troubles en cas de réintroduction du médicament ou d'un médicament apparenté, ... Le cas échéant, merci de joindre tout compte-rendu d'hospitalisation ou de consultation et/ou tout bilan biologique en rapport avec l'effet suspecté.*

*Si l'effet indésirable concerne une **femme enceinte ou un bébé**, merci d'indiquer de façon précise la chronologie des événements ainsi que le retentissement de l'effet sur la maman ou le bébé.*

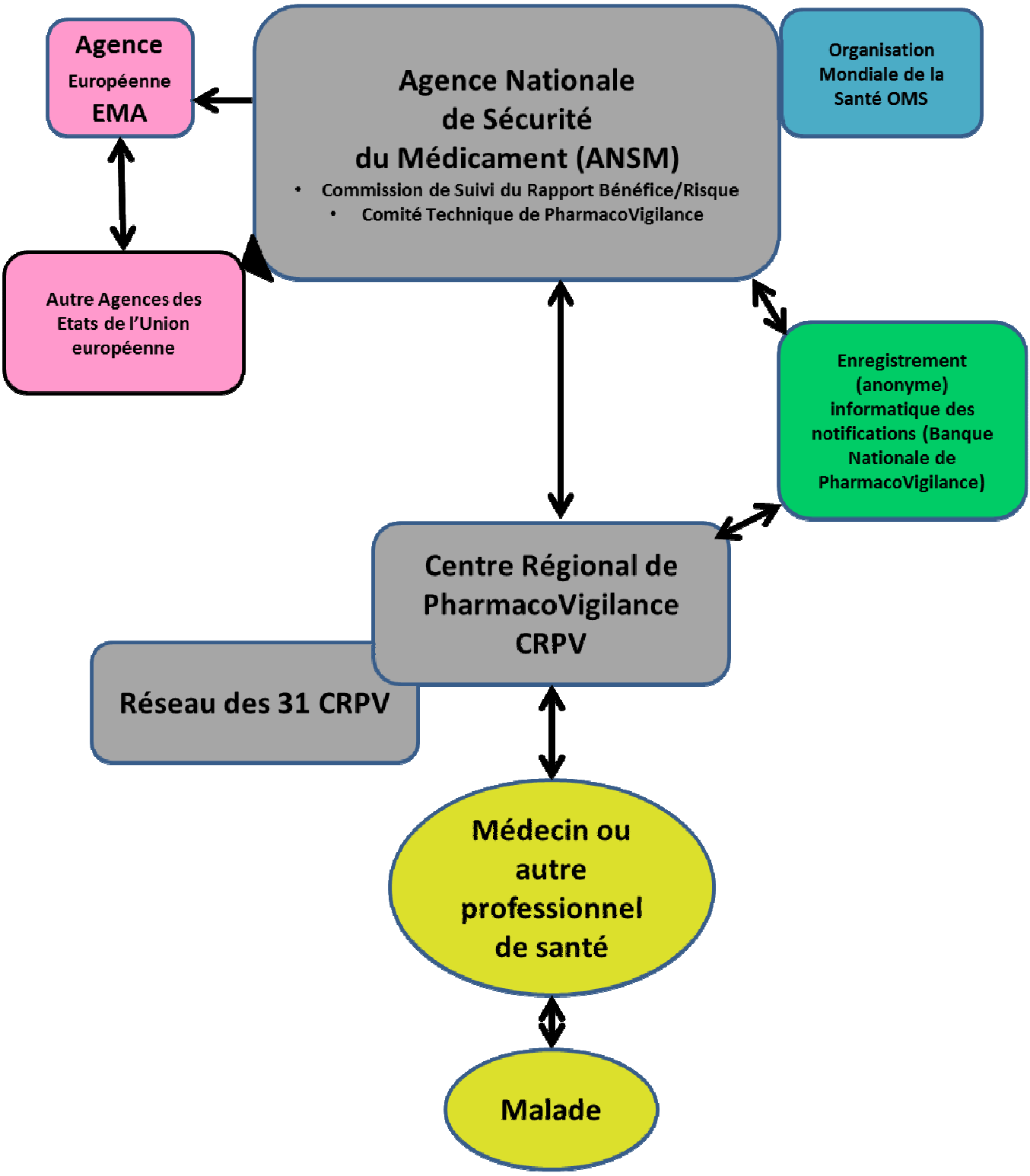
PRATICIEN DECLARANT e-mail : Téléphone :

Cachet

Fait à _____ **, le** _____

TSVP

Système Français de PharmacoVigilance



IMPUTABILITE DES EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS

TABLEAU I – *Table de décision combinant les critères chronologiques* (*C*)
Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

ADMINISTRATION du médicament	Délai d'apparition de l'évènement						
	Très suggestif			compatible			incompatible
ARRET du médicament	READMINISTRATION du médicament (R)						
	$R_{(+)}$	$R_{(0)}$	$R_{(-)}$	$R_{(+)}$	$R_{(0)}$	$R_{(-)}$	
Evolution suggestive: Régression de l'évènement coïncidant bien avec cet arrêt	C_3	C_3	C_1	C_3	C_2	C_1	C_0
Evolution non concluante : Régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recul insuffisant ou lésions de type irréversible (ou médicament non arrêté)	C_3	C_2	C_1	C_3	C_1	C_1	C_0
Evolution non suggestive : Absence de régression d'un événement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament)	C_1	C_1	C_1	C_1	C_1	C_1	C_0

$R_{(+)}$: positive, l'événement récidive ; $R_{(0)}$: non faite ou non évaluable ; $R_{(-)}$: négative, l'événement ne récidive pas.
C_3 : chronologie vraisemblable ; C_2 : plausible ; C_1 : douteuse ; C_0 : paraissant exclure le rôle du médicament.

TABLEAU II – *Table de décision combinant les critères sémiologiques* *(s)*
Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

SEMIOLOGIE (clinique ou paraclinique) :	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
AUTRE EXPLICATION NON MEDICAMENTEUSE	EXAMEN COMPLEMENTAIRE SPECIFIQUE FIABLE (L)					
	$L_{(+)}$	$L_{(0)}$	$L_{(-)}$	$L_{(+)}$	$L_{(0)}$	$L_{(-)}$
absente (après bilan approprié)	S_3	S_3	S_1	S_3	S_2	S_1
possible (non recherchée ou présente)	S_3	S_2	S_1	S_3	S_1	S_1

$L_{(+)}$: test de laboratoire positif ; $L_{(0)}$: test non disponible pour le couple événement-médicament considéré ; $L_{(-)}$: test négatif (ceci impose qu'il soit sensible).

S_3 : sémiologie vraisemblable ; S_2 : plausible ; S_1 : douteuse.

TABLEAU III – *Table de décision de l'imputabilité intrinsèque* (1)
Cette imputabilité est établie par croisement de scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) obtenus à partir des tableaux I et II

Chronologie	Sémiologie		
	S_1	**S_2**	**S_3**
C_0	I_0	I_0	I_0
C_1	I_1	I_1	I_2
C_2	I_1	I_2	I_3
C_3	I_3	I_3	I_4

I_4: imputabilité intrinsèque très vraisemblable ; I_3 : vraisemblable ;
I_2 : plausible ; I_1 : douteuse I_0 : paraissant exclue.

Prof. Jean Louis MONTASTRUC
Service de Pharmacologie Clinique
Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance
De Pharmacoépidémiologie
Et d'Informations sur le Médicament
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
FACULTE DE MEDECINE
37 allées Jules Guesde
31073 TOULOUSE CEDEX

crpv.toulouse@cict.fr

Déclaration obligatoire d'un cas de Pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou tout autre produit ayant un effet psychoactif mentionné à l'article R.5219-2 du code de la santé publique

Articles R. 5219-1 à R. 5219-15 du code de la santé publique

DECLARATION A ADRESSER A :
Dr Maryse Lapeyre-Mestre
Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'information sur la Pharmacodépendance
Service de Pharmacologie Clinique
Faculté de Médecine
37, allées Jules Guesde
31000 Toulouse
Tél. : 05-62-26-06-90
Fax : 05-61-25-51-16
E-mail : ceip.toulouse@cict.fr

Date de notification : **Déclarant :**

Observation relevée par :

Motif de notification

☐ Syndrome de sevrage
☐ Abus ☐ Effet indésirable
☐ Pharmacodépendance ☐ Dopage
☐ Mésusage ☐ Autre, préciser :

Patient

Nom (min. 3 premières lettres) …… Prénom …… Département de résidence……

Age réel/estimé …… ans Sexe ☐ F ☐ M Poids ..... kg Taille.....cm

Activité professionnelle ☐ Oui (y compris lycéens, étudiants) Préciser : ……
☐ Non .. Préciser : ……

Situation familiale : ☐ Seul ☐ En couple ☐ Entouré ☐ Inconnu

Nombre enfants à charge : ……

Grossesse ☐ Oui ☐ Non

Antécédents

- **Antécédents médicaux, sérologiques, psychiatriques, etc :**

- **Antécédents d'abus ou de dépendance** (consommation d'alcool, tabac, opiacés, cannabis, stimulants, etc… : préciser les quantités consommées par jour et l'ancienneté) :

Médicaments (1) ou autres produits (consommés actuellement ou arrêtés récemment)

Obligation de déclaration :
Article R. 5219-13 du code de la santé publique : "Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R. 5219-2, en fait la déclaration immédiate, au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."
"De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, le déclare aussitôt au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."
"Tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut également en informer le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

Nom	Voie d'administration (2)	Posologie (3)	Date de début	Date de fin	Motif de prise	Mode d'obtention (4)	Commentaires (5)

(1) y compris médicaments de substitution
(2) préciser voie orale, IV, nasale, inhalation, autre
(3) préciser posologie ou quantité moyenne par prise, par jour ou par semaine si consommation occasionnelle. Noter si augmentation récente de posologie (6 derniers mois)
(4) Prescription, prescription de complaisance, Ordonnance falsifiée ou volée, Rue (deal), Vol, Autre…
(5) préciser la forme utilisée (aérosol, ampoule, buvard, comprimé, décoction, feuille, graine, poudre, résine, etc.)

Effet

Date de survenue : / /

Grave: ☐ oui ☐ non

Si oui : ☐ Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, préciser date : du / / au / /

☐ Incapacité ou invalidité permanente

☐ Mise en jeu du pronostic vital

☐ Décès, préciser date : / /

Description (signes cliniques, durée, examens complémentaires, traitement effectué…) :

Evolution :

Addiction médicamenteuse : quelles données pour évaluer et prévenir ?

Prescription drug abuse: which data in order to evaluate and prevent?

Maryse Lapeyre-Mestre Médecin,
MCU-PH Pharmacologie Clinique, CHU de Toulouse Directeur du Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance de Toulouse
UMR Inserm 1027 Pharmacoépidémiologie des Psychotropes
Courriel : maryse.lapeyre-mestre@univ-tlse3.fr

Résumé : *L'addiction médicamenteuse représente un enjeu majeur de santé publique rapidement évolutif et cette évolution est d'autant plus marquée en France que notre pays reste parmi les plus forts consommateurs de médicaments en Europe, et notamment de médi- caments psychotropes. En France, il existe un dispositif spécifique de surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, dont les médicaments, consti- tuant le système national d'addictovigilance. L'addictovigilance se traduit principalement par l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance d'un médicament et ses risques pour la santé publique grâce à des systèmes de recueil adaptés (socle de base constitué par la notification spontanée des professionnels de santé et outils spécifiques pour assurer une approche complémentaire) et la sur- veillance et l'encadrement des conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs. Ce système n'existe que grâce aux échanges bilatéraux avec les professionnels de terrain.*

Abstract: *Prescription drug abuse is a major concern for public health in several countries. France appears to be particularly prone to the abuse of psychotropic drugs, because the high level of consumption of these drugs in comparison with other European countries. The French system for the evaluation of abuse and depen- dence firstly created in 1990, is based on the reporting of all seri- ous cases of abuse or dependence to psychoactive drugs by health professional. This national system called "Addictovigilance" involves several actors (regulatory agencies, pharmaceutical com- panies, health professionals) and a national network of 13 regional addictovigilance and focused on all psychoactive marketed drugs in France. Information on abuse and dependence potential in the context of real life comes from a multi-source approach combining spontaneous reporting and other specific studies.*

Mots clés : *médicament, psychotrope, benzodiazépine, pharmaco- vigilance, addiction, usage détourné, abus, évaluation, France*

Keywords: *drug, psychoactive drug, benzodiazepine, pharmacovi- gilance, addiction, misuse, abuse, evaluation, France*

Addiction médicamenteuse : définition

L'addiction médicamenteuse se définit comme l'asservissement d'un sujet à un médicament dont il a contracté l'habitude par un usage plus ou moins répété. Ce phénomène peut être la conséquence d'une tolérance au médicament (diminution de la sensibilité au médicament à la suite d'une administration répétée, entraînant l'obligation d'augmenter les doses pour produire un effet de même intensité) et se traduit par un comportement d'abus, c'est-à-dire un usage excessif et potentiellement nuisible du médicament.

L'addiction médicamenteuse représente un enjeu majeur de santé publique rapidement évolutif et cette évolution est d'autant plus marquée en France que notre pays reste parmi les plus forts consommateurs de médicaments en Europe, et notamment de médicaments psychotropes. Depuis plusieurs décennies, tout au moins à partir des premières études d'utilisation de médicaments dans les années 1970, la France est traditionnellement considérée comme le pays occidental en tête pour la consommation de médicaments psychotropes par habitant. Les données les plus récentes sur cette consommation médicamenteuse montrent qu'un adulte sur dix consomme des psychotropes, avec par ordre décroissant : les anxiolytiques, les antidépresseurs et hypnotiques puis les neuroleptiques (Alonso *et al.*, 2004). Cependant, depuis quelques années, on observe également une augmentation, comme dans d'autres pays, de la consommation de médicaments analgésiques, antitussifs mais aussi psychostimulants, même si les niveaux observés ne semblent pas encore comparables à ceux atteints aux États-Unis par exemple (Hernandez et Nelson, 2010).

L'addiction médicamenteuse peut présenter plusieurs profils, puisqu'elle peut concerner les usagers de drogue (avec une utilisation détournée de médicaments, du trafic et du marché de rue, en grande partie avec les médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés en France) ; il peut s'agir d'une addiction médicamenteuse méconnue, s'installant insidieusement à partir d'une prescription médicale et se poursuivant par une escalade médicamenteuse, ce qui peut constituer le tableau d'une pseudo-addiction par exemple dans le cadre d'une douleur chronique ; enfin, il peut s'agir d'une addiction médicamenteuse avérée impliquant tout type de médicaments avec un comportement compulsif de prise, qu'il s'agisse de patients avec une vulnérabilité psychiatrique sous-jacente, mais aussi d'une addiction « licite », sur prescription médicale comme elle peut être observée chez le sujet âgé par exemple.

Addiction médicamenteuse : ampleur du phénomène

Plusieurs études en population générale menées au cours des der- nières décennies ont montré le positionnement de la France en termes de consommation de médicaments psychotropes, mais peu de données explorent spécifiquement, à l'échelle de la population générale, le phéno- mène de l'addiction médicamenteuse en tant que telle. Depuis les années1980, le projet européen intitulé ESPAD [1] (European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs) s'intéresse à la consommation de substances psychoactives des jeunes collégiens et lycéens de 12 à 18 ans. Les dernières données disponibles montrent que la prévalence vie entière de l'utilisation non médicale des anxiolytiques-hypnotiques était de 12,6 % en France en 2003, soit plus de deux fois la prévalence moyenne européenne de l'ordre de 5,6%, et que la situation semble s'aggraver depuis 1995 (Hibell *et al.*, 2009 ; Kokkevi *et al.*, 2008 ; Kokkevi *et al.* 2007).

Devant l'épidémie d'abus de médicaments psychoactifs observée aux États-Unis, des auteurs européens ont réalisé une revue de la littérature explorant ce phénomène en Europe (Casati *et al.*, 2012). Même si l'abus d'analgésiques opioïdes en Europe n'atteint pas les niveaux observés aux États-Unis, ces auteurs ont observé l'augmentation de conséquences néfastes. Ainsi, l'analyse des causes de décès liés aux substances réalisés en Finlande et en Suède montre une augmentation de la part liée au tramadol entre 2002 et 2007. En France, l'abus et le mésusage de tramadol est également un phénomène en évolution, notamment suite au retrait définitif des spécialités à base de dextropropoxyphène (Bismuth *et al.*, 2011 ; Doazan *et al.*, 2008 ; Roussin *et al.*, 2009). Une étude française montre que plus de 30 % de certaines spécialités de fentanyl (Actiq® et Durogesic®) ont été utilisées hors AMM, avec une progression de + 13,7 % et 8,2 % respectivement entre 2007 et 2009 (Gibaja *et al.*, 2011). Concernant les hypnotiques et anxiolytiques, cette revue souligne l'abus de zolpidem, notamment à travers les résultats d'une étude du réseau français d'addictovigilance montrant un potentiel d'abus et de dépendance comparable aux autres benzodiazépines et une recherche d'effets euphorisants et exaltants par les abuseurs de ce médicament (Victorri-Vigneau *et al.*, 2007).

Organisation du système français d'évaluation du potentiel de dépendance des médicaments psychoactifs: Addictovigilance

Le système français d'évaluation de la pharmacodépendance existe depuis 1990 (circulaire ministérielle DPHM/03/09/01) et a été officialisé par la parution du décret n° 99-2 49 (Dugarin et Gatignol, 2004), et repris par le décret n° 2007-157 (Baumevieille *et al.*, 2009). Ce dispositif participe à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie en coordination avec la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT). Il dispose d'une capacité d'expertise et constitue un outil d'aide à la décision publique dans le domaine sani- taire et social (alerte sanitaire, classement de nouveaux produits, réduc- tion des risques et prévention). Il représente également un instrument d'information rapide et adapté sur le potentiel d'abus et de dépendance des substances, ainsi que sur les contextes d'usage et les risques de santé publique encourus. La France est ainsi le seul pays européen à posséder un réseau spécialisé de ce type.

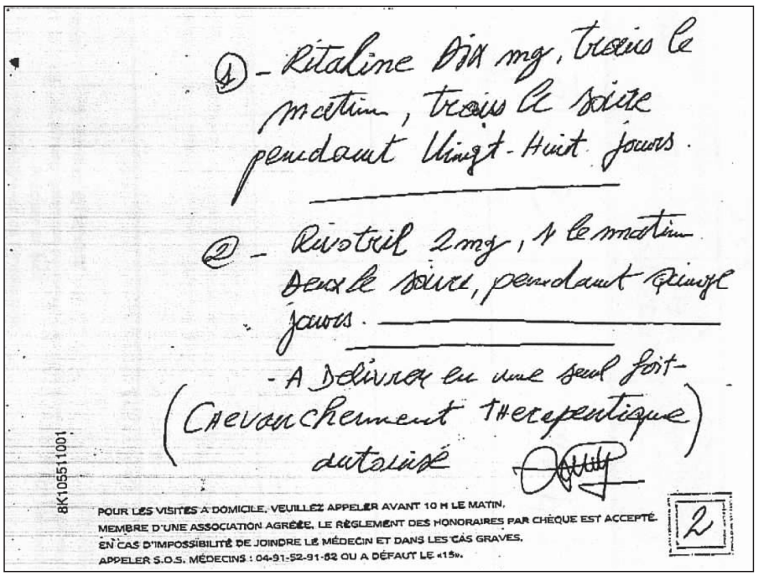
1. http://www.espad.org/

Ce système repose sur le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A), constitué de 13 centres répartis sur toute la France (Baumevieille *et al.*, 2001), en lien avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). L'évaluation des cas d'abus et de dépendance repose sur la déclaration de ceux-ci au réseau des CEIP-A. Les phénomènes d'abus et de pharmacodépendance constituent un aspect particulier de la sécurité d'emploi des médicaments. En vertu de l'article R. 5132-99 du Code de la Santé Publique, les cas d'abus et de pharmacodépendance graves doivent faire l'objet d'une déclaration par tout professionnel de santé (prescripteurs et pharmaciens) au CEIP-A de sa région, de façon similaire à ce qui se fait dans le domaine classique de la pharmacovigilance. Pour rappel, ces cas présentent un caractère de gravité s'ils entraînent une hospitalisation ou prolongent une hospitalisation, s'ils sont à l'origine de séquelles ou d'une invalidité, s'ils mettent en jeu le pronostic vital, ou s'ils entraînent le décès (articles R. 5132-113 et 114 du CSP). Cependant, il existe des différences fondamentales avec le contexte habituel de la pharmacovigilance : sous-notification plus marquée (Jouanjus *et al.*, 2011 ; Jouanjus *et al.*, 2012) (du fait du patient qui aura tendance à cacher son comportement d'abus et des professionnels de santé qui peuvent se sentir responsables), difficultés à identifier la frontière entre abus et mésusages, difficultés à repérer un comportement d'abus qui le plus souvent passe par un nomadisme médical et pharma- ceutique ou conduit à des actes frauduleux. Aussi, dans le domaine de l'évaluation du potentiel d'abus des médicaments dans leurs conditions réelles d'utilisation, il apparaît indispensable de disposer d'outils spécifiques pour pallier les limites de la notification spontanée.

L'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance repose sur une approche combinant plusieurs sources d'information qui peuvent permettre d'appréhender les conséquences de l'usage de substances à tra- vers l'utilisation des systèmes de santé et d'identifier le détournement d'usage des médicaments et les complications liées à l'abus en dehors d'un usage médical. L'évolution de la consommation des médicaments psychotropes chez les patients sous traitement de substitution aux opiacés est étudiée par OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) (Barrau *et al.*, 2001 ; Bernard *et al.*, 2002 ; Modelon *et al.*, 2007 ; Nordmann *et al.*, 2012 ; Pauly *et al.*, 2010 ; Thirion *et al.*, 1999 ; Thirion *et al.*, 2000 ; Thirion *et al.*, 2001a, 2001b), complétée récemment par une déclinaison en médecine ambulatoire (OPEMA). OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) identifie les médicaments les plus détournés auprès des pharmaciens d'officine (Baumevieille *et al.*, 1997 ; Boeuf et Lapeyre-Mestre, 2007 ; Lapeyre-Mestre *et al.*, 1997 ; Llau *et al.*, 2002)

La figure 1 ci-dessous présente un exemple d'ordonnance suspecte issue du recueil national OSIAP. Enfin, DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) permet d'identifier les subs- tances impliquées dans les décès par surdose (Micaleff *et al.*, 2008).

Figure 1. Ordonnance suspecte recueillie au cours de l'enquête nationale OSIAP (vol d'ordonnance sécurisée confirmé par appel du pharmacien auprès du médecin présumé prescripteur)


① - Ritaline 10 mg, trois le matin, trois le soir pendant vingt-huit jours.

② - Rivotril 2 mg, 1 le matin deux le soir, pendant quinze jours.

- A délivrer en une seul fois -
(Cheveuchement therapeutique autorisé)

8K105511001

POUR LES VISITES A DOMICILE, VEUILLEZ APPELER AVANT 10 H LE MATIN.
MEMBRE D'UNE ASSOCIATION AGRÉÉE, LE RÈGLEMENT DES HONORAIRES PAR CHÈQUE EST ACCEPTÉ.
EN CAS D'IMPOSSIBILITÉ DE JOINDRE LE MÉDECIN ET DANS LES CAS GRAVES,
APPELER S.O.S. MÉDECINS : 04-91-52-91-52 OU A DÉFAUT LE «15».

2

Les résultats obtenus constituent un faisceau de présomption ou de preuves qui permet d'apprécier le plus objectivement possible le potentiel d'abus ou de dépendance des substances en cause. À côté de ces outils de surveillance permanents, d'autres études se sont progressivement développées afin de répondre à des questions spécifiques : l'enquête sur la soumission chimique (Djezzar *et al.*, 2009), débutée en 2003 au niveau national, l'étude annuelle ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées), permettant d'apprécier l'utilisation des ordonnances sécurisées pour la prescription des stupéfiants, la comparaison de la répartition géographique des ventes en fonction des dosages pour une même spécialité, des études ciblées sur des populations spécifiques ou des médicaments…

Les résultats de ces études spécifiques et des travaux scientifiques du réseau d'addictovigilance sont accessibles sur le site http://www.addictovigilance.fr/presentation.

Ainsi, ces différents systèmes sont particulièrement complémentaires pour explorer le potentiel d'abus et de dépendance d'un médicament commercialisé en France (Armand *et al.*, 2004 ; Dugarin et Gatignol, 2004 ; Frauger *et al.*, 2010 ; Peyriere *et al.*,

2013 ; Victorri-Vigneau *et al.*, 2007)

Ainsi, pour le flunitrazépam, benzodiazépine particulièrement détournée de son usage par les sujets pharmacodépendants, l'importance du détournement et ses conséquences ont pu être estimées à travers ces outils plaçant ce médicament en tête des médicaments détournés au début des années 2000. Le suivi des mesures réglementaires à travers ces mêmes outils a permis d'observer une diminution de son utilisation en terme de prévalence, une diminution du nombre d'ordonnances falsifiées (support sécurisé plus difficile à falsifier), mais également d'identifier la substitution vers d'autres benzodiazépines (Micaleff *et al.*, 2008).

Ces données éclairent le Directeur général de l'ANSM ou le ministre de la Santé sur les mesures appropriées à prendre (inscription sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes, retrait du marché, modification des conditions de prescription ou de délivrance des médicaments, mise en place de plans de gestion de risques…) (Baumevieille *et al.*, 2009). Les travaux des CEIP-A contribuent également à l'évaluation européenne et internationale des substances et des médicaments psychotropes puisque l'ANSM les transmet à différentes instances telles que l'EMA (Agence Européenne du Médicament), l'OEDT (Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanie), l'ONU et l'OMS.

Phénomènes « émergents » : haro sur les benzodiazepines

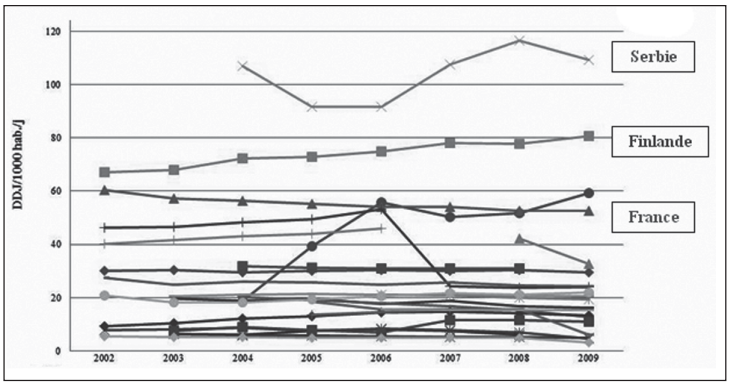
En début d'année 2012, les débats sur la dangerosité des benzodiazépines (en particulier en termes de risque de démence de type Alzheimer [Billioti de Gage *et al.*, 2012]) ont conduit l'ANSM à publier une mise au point sur l'utilisation de ces médicaments en France [2]. Cette mise au point a permis de confirmer, malgré une discrète diminution de la consommation des anxiolytiques benzodiazépines stricto sensu au cours de la dernière décennie, un maintien à un niveau élevé de la consommation des benzodiazépines et apparentés en France (figures 1 et 2). Une étude publiée dans la version « open access » du *British Medical Journal* est venue alimenter ce débat en abordant l'impact des hypnotiques benzodiazépiniques et apparentés sur la morbi-mortalité (Kripke *et al.*, 2012). À partir d'une étude de cohorte reconstituée sur base de données, ces auteurs ont comparé 10 529 sujets utilisateurs d'hypnotiques, à 23 676 témoins non exposés (appariés sur âge, sexe et statut de fumeur), suivis en moyenne 2,5 ans entre janvier 2002 et janvier 2007.

Grâce à une analyse multivariée utilisant un modèle de Cox avec stratification sur la présence de comorbidités, les auteurs ont mis en évidence une association significative entre consommation d'hypnotiques et excès de mortalité, confortée par une relation dose-effet, le risque relatif de décès passant de 3,6 (Intervalle de confiance à 95% : 2,9-4,4) pour un niveau de consommation inférieur à 18 jours d'hypnotiques/an , à 4,4 (3,7-5,4) pour un niveau entre 18 et 132 jours et jusqu'à 5,3 (4,5-6,3) pour plus de132 jours de consommation, soit pour des périodes d'exposition au-delà des durées de prescription de l'AMM pour ces médicaments. Ces résultats étaient plus particulièrement retrouvés pour le zolpidem et le témazépam, qui sont également les hypnotiques les plus largement consommés aux États-Unis. Ces résultats peuvent être expliqués par l'impact de ces médicaments, notamment sur l'accidentologie (Orriols *et al.*, 2011), mais aussi leur implication dans les décès par surdosage (seuls ou le plus souvent en association avec d'autres psychotropes dépresseurs du système nerveux central). D'autre part, chez les sujets avec une pathologie chronique, ces médicaments, prescrits fréquemment, pourraient participer à l'évolution défavorable de la maladie sous-jacente, expliquant le risque relatif de décès élevé observé dans l'étude.

Malgré ces limites, en particulier la non-prise en compte de facteurs de confusion majeurs, comme le niveau socio-économique et les comorbidités psychiatriques, cette étude souligne encore une fois que l'usage des hypnotiques, surtout lorsqu'il est prolongé, présente un risque important inacceptable pour une efficacité somme toute modérée (Glass *et al.*, 2005).

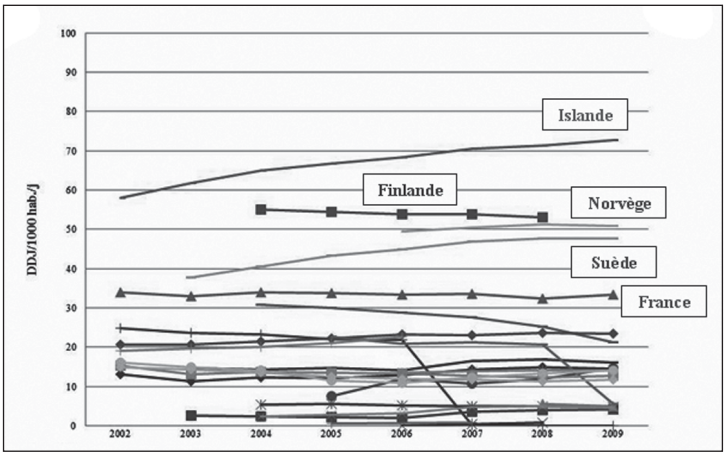
Et pourtant, l'analyse des données d'utilisation disponibles dans plusieurs pays d'Europe entre 2002 et 2009 montre que la France reste dans les premiers pays européens pour la consommation des anxioly- tiques principalement benzodiazepiniques (figure 2) de même que pour les hypnotiques, (principalement benzodiazépines et apparentés zopi- clone ou zolpidem) (figure 3).

Figure 2. Évolution des niveaux de consommation d'anxiolytiques (N05B) en Europe, en nombre de doses définies journalières pour 1000 habitants et par jour (DDJ/1000 hab. /j), pour la période 2002-2009.
(Données personnelles)



2.http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/3f1dc4756b5bc091879c9c254d95e05c.pdf.

Figure 3. Évolution des niveaux de consommation d'hypnotiques (N05C) en Europe, en nombre de doses définies journalières pour 1000 habitants et par jour (DDJ/1000 hab. /j), pour la période 2002-2009.
(Données personnelles)



En réponse à cette consommation soutenue d'anxiolytiques et d'hypnotiques de type benzodiazépine ou apparenté, l'ANSM a annoncé et mis en place plusieurs mesures visant à limiter le mésusage de ces produits. Ces mesures ont concerné spécifiquement le clonazépam, afin de favoriser son usage dans le respect des conditions de l'AMM, d'autres mesures sont envisagées pour les autres substances[3].

Des expériences antérieures dans d'autres pays ont tenté de limiter l'abus et le mésusage des benzodiazépines. La mise en place d'un programme d'ordonnances tripliquées pour maîtriser la consommation et l'abus des benzodiazépines dans l'État de New York au début des années 1990 constitue un cas d'école de cette approche réglementaire (Weintraub *et al.*, 1991), car cette mesure a fait l'objet d'évaluation à court, moyen et long terme. Ce programme, mis en œuvre en 1989 en réponse à une forte utilisation de benzodiazépines avec un détournement vers le marché de rue, comportait la nécessité de réaliser toute prescription de benzodiazépines sur un support papier en trois volets. Le prescripteur et le pharmacien conservaient chacun un volet, le troisième devant être envoyé au Département Santé de l'État par le pharmacien. La prescription était limitée pour une durée de 30 jours, non renouvelable, le prescripteur devant évaluer le patient lors de la prescription initiale.

De façon globale, les conclusions sur l'impact des ordonnances tripliquées mises en place dans l'État de New York en 1989, restent mitigées. D'une part, ce programme de restriction de la prescription s'est accompagné d'une diminution globale de la prévalence d'usage des benzodiazépines, mais cette diminution ne s'est pas avérée homogène en fonction de sous-groupes de la population. En particulier, les populations les plus marginalisées ou les plus vulnérables ont été affectées de façon plus marquée (Schwartz, 1991, 1992).

D'autre part, les données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence que ce type de programme a le moindre impact sur l'utilisation non rationnelle des benzodiazépines (Fisher *et al.*, 2012 ; Wagner *et al.*, 2007).

En effet, même s'il s'est accompagné d'une diminution du nomadisme pharmaceutique ou médical, ou d'une diminution du détournement des benzodiazépines vers le marché de rue, les résultats des études convergent pour montrer que le programme a eu un impact plus marqué sur l'usage médical justifié que sur l'usage non médical. Enfin, aucune étude n'a envisagé les effets potentiellement délétères de l'arrêt des benzodiazépines après la mise en place du programme. Cette expérience doit faire méditer sur les effets pervers des mesures prohibitives, qu'elles soient de retrait du marché ou de déremboursement, surtout si les transferts vers des produits plus dangereux et moins bien connus ne sont pas anticipés. La sensibilisation au bon usage doit être une priorité pour éviter l'inefficacité de ces mesures de régulation.

Phénomènes « émergents » : exemple du méthylphenidate ?

Depuis la mise sur le marché des médicaments à base de méthylphéni- date en France, avec une AMM en 1995 obtenue pour « *trouble défici- taire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans* », complétée par une indication dans « *narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et chez l'enfant âgé de plus de 6 ans* » en 2001, il n'existait pas de signal particulier d'abus ou de mésusage de ce médicament en France et pas ou peu d'études comprant la

3. http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rivotril-R-clonazepam-Modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-Point-d-information/%28language%29/fre-FR

France à ses voisins européens. En effet, le méthylphénidate est resté assez peu utilisé en France en comparaison avec d'autres pays européens, probablement en raison de son statut national de stupéfiant (classement national en raison d'un potentiel de dépendance connu et avéré (pharmacodynamie, études animales positives, données humaines), avec ordonnance sécurisée et durée limitée à 28 jours) et de l'encadrement strict de sa prescription, avec une prescription initiale hospitalière par un spécialiste et/ou services spécialisés en neurologie, psychiatrie, pédopsychiatrie et pédiatrie et aux centres du sommeil (Acquaviva *et al.*, 2009 ; Knellwolf *et al.*, 2008).

À l'inverse, les premiers cas d'abus ont été rapportés aux États-Unis dès 1998, et plus récemment, en Suisse (Bruggisser *et al.*, 2011). La survenue de plusieurs signalements de cas d'abus et de mésusage rapportés au CEIP-A de Marseille en 2010 a conduit le système d'addictovigilance à explorer ce signal potentiel pour anticiper le développement d'un abus et d'un mésusage plus large en France. À l'échelle régionale, le CEIP-A a mené une enquête auprès des pharmaciens d'officine montrant un respect des règles de prescription et de délivrance uniquement dans 2/3 des cas. Une enquête auprès de 64 patients consommateurs a par ailleurs montré que l'usage était principalement par voie veineuse (plus de 80 %), avec une difficulté de prise en charge majeure de cette addiction (Frauger *et al.*, 2012). Enfin, dans le même temps, une analyse des données de l'Assurance Maladie sur la même région montrait un doublement du nombre de sujets ayant eu une délivrance entre 2005 et 2009 (Frauger *et al.*, 2011a, 2011b). Cette analyse a permis également d'identifier un profil particulier de patients déviants pour le méthylphenidate (patients plus âgés, 35 ans en moyenne, et plus souvent consommateurs d'autres médicaments comme les benzodiazépines, les médicaments de substitution aux opiacés, ou des neuroleptiques) (Frauger *et al.*, 2011b). À l'échelle nationale, le méthylphenidate figure également en augmen- tation dans le recueil OSIAP (figure 2), et apparaît dans l'enquête OPPIDUM au cours de cette période à partir de 2008.

Afin d'explorer l'hypothèse évoquée par plusieurs auteurs selon laquelle une augmentation de la consommation avec potentiellement mésusage médical et non médical conduirait à une augmentation du risque d'abus, nous avons comparé l'évolution de la consommation de méthylphenidate à l'échelle européenne et recherché si cette évolution était associée à l'apparition d'un signal d'abus en Europe (Micallef *et al.*, 2012). Même si les niveaux de consommation sont extrêmement variables en Europe, les données de consommation montrent une augmentation très importante de la consommation entre 2002 et 2010, avec une cassure de la pente en 2004, correspondant à des augmentations de +425 % au Danemark (0.8 doses définies journalières pour 1000 habitants et par jour (DDJ/1000 hab. /j) en 2002 à 4,2 DDJ/1000 hab. /j en 2010), de +67 % en France (0,18 à 0,3 DDJ/1000 hab. /j), de +116 % en Allemagne (1 à 2,16 DDJ/1000 hab. /j), et de +122 % aux Pays-Bas (2,04 à 4,53 DDJ/1000 hab. /j). L'analyse des cas d'abus à partir des données enregistrées dans la base de pharmacovigilance du Centre Col- laborateur de l'OMS pour la Pharmacovigilance [4], Vigibase TM, montre un signal significatif pour les cas d'abus à partir du troisième semester 2005, confirmant notre hypothèse de départ. Ces résultats soulignent la nécessité d'alerter les professionnels de santé sur les risques liés à une banalisation de l'usage de ce médicament, et de les sensibiliser à la sur- veillance des premiers signes d'abus ou de mésusage. Comme nous l'avons évoqué, l'addiction médicamenteuse, quoique souvent méconnue, représente une part de plus en plus importante des phénomènes d'addiction à des substances psychoactives.

Au cours des dernières années, des cas d'abus et de dépendance graves ont été identifiés avec des médicaments dont le potentiel d'abus était connu et avéré, devant donc par principe conduire à une certaine prudence dans leur utilisation. Pour certains, la banalisation de leur usage a probablement participé à un risque d'abus majeur en termes de santé publique : c'est le cas, parmi les benzodiazépines, du clonazépam, mais également d'autres médicaments comme le tramadol, le zolpidem, et plus récemment le méthylphenidate. Différentes mesures de minimisation de ce risque d'abus ont été ou seront mises en place à l'avenir par les autorités de régulation pour en limiter les conséquences. Il n'en demeure pas moins qu'il reste difficile d'appréhender l'impact sociétal de l'addiction médi- camenteuse, qui devrait tenir compte d'une part du rapport bénéfice / risque des médicaments, et de la comparaison nécessaire aux dommages des drogues illicites.

Conclusion

Comme nous l'avons évoqué, l'addiction médicamenteuse, quoique souvent méconnue, représente une part de plus en plus importante des phénomènes d'addiction à des substances psychoactives. Au cours des dernières années, des cas d'abus et de dépendance graves ont été identifiés avec des médicaments dont le potentiel d'abus était connu et avéré, devant donc par principe conduire à une certaine prudence dans leur utilisation. Pour certains, la banalisation de leur usage a probablement participé à un risque d'abus majeur en termes de santé publique : c'est le cas, parmi les benzodiazépines, du clonazépam, mais également d'autres médicaments comme le tramadol, le zolpidem, et plus récemment le méthylphenidate. Différentes mesures de minimisation de ce risque d'abus ont été ou seront mises en place à l'avenir par les autorités de régulation pour en limiter les conséquences. Il n'en demeure pas moins qu'il reste difficile d'appréhender l'impact sociétal de l'addiction médicamenteuse, qui devrait tenir compte d'une part du rapport bénéfice / risque des médicaments, et de la comparaison nécessaire aux dommages des drogues illicites.

4. The Uppsala Monitoring Centre http://www.umc-products.com/?&mn1=1105.

MEDICAMENTS ET GROSSESSE

C. Damase-Michel

POUR TOUT QUESTION SUR MEDICAMENT ET GROSSESSE OU ALLAITEMENT, INTERROGEZ LE CENTRE MIDI-PYRENEES DE PHARMACOVIGILANCE
Tel : 05 61 25 51 12
Fax : 05 61 25 51 16
Courriel : medrepro@chu-toulouse.fr

AVANT DE PRESCRIRE : PREVENIR…

1°) Peser le rapport bénéfice-risque : « le médicament est-il vraiment nécessaire ? L'absence de traitement n'est-elle pas plus risquée que le traitement lui-même ?... pour la mère ?... pour le fœtus ? ». Choisir un médicament ancien bien connu plutôt que le produit le plus récemment mis sur le marché. Prévoir les éléments de surveillance.

2°) Eviter au maximum les prescriptions inutiles, la polythérapie. Mettre en garde contre l'alcool et l'automédication chez la femme enceinte.

3°) Se rappeler que les risques liés à la prise d'un médicament varient en fonction de la période d'exposition. Les effets « tératogènes vrais » concernent principalement les 2 premiers mois de grossesse (morphogénèse). Au-delà, les médicaments peuvent modifier le développement du fœtus (phase de maturation à partir du 3e mois). Administré en fin de grossesse, le médicament peut déclencher d'importants effets indésirables (car le fœtus ou le nouveau-né restent immatures du point de vue de la métabolisation et de l'élimination du médicament) : toxicité par accumulation, syndrome de sevrage après prise chronique de médicaments entraînant des pharmacodépendances, toxicité directe pour certains médicaments.

4°) Vérifier l'absence de grossesse lors de toute prescription de médicament tératogène chez une femme en âge de procréer... et consulter le Vidal si vous ne connaissez pas parfaitement le médicament.

APRES :... **REFLECHIR**…

En cas de prise de médicament par la femme enceinte :

- Ne pas affoler : peu de médicaments peuvent entraîner une décision d'interruption de grossesse, la mention "contre-indication grossesse" n'est pas synonyme d'interruption de grossesse.
- Connaître le moment exact de la prise du médicament (pour évaluer la période d'exposition), la posologie et la durée du traitement, le contexte maternel,
- Consulter les documents disponibles, le Centre Régional de PharmacoVigilance CRPV

LA PRESCRIPTION HORS AMM

J.L. MONTASTRUC

L'AMM est une autorisation administrative de commerce d'un médicament. Elle est délivrée à une firme pharmaceutique, qui devient dès lors le « titulaire » de l'AMM.

L'AMM est délivrée par l'ANSM ou l'EMA. L'octroi d'une AMM n'est absolument pas synonyme de bénéfice thérapeutique par rapport à l'existant.

Dans certains cas (par exemple, en pédiatrie), le médecin peut être conduit à prescrire hors de l'AMM. Que doit savoir le prescripteur ?

1-les textes législatifs

L'article 8 du Code de Déontologie médicale affirme que dans les limites fixées par la loi « *le médecin est libre de ses prescriptions, qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles* ».

Cependant, d'autres dispositions de ce Code de Déontologie tout en confirmant la liberté de prescription introduisent des réserves importantes. L'article 14, notamment, prévoit que « *les médecins ne doivent pas, sauf circonstances exceptionnelles, divulguer dans les milieux médicaux un procédé nouveau de diagnostic ou de traitement insuffisamment éprouvé sans accompagner leur communication des réserves qui s'imposent. Ils ne doivent pas faire une telle divulgation dans le public non médical* ».

L'article 39 stipule que « *les médecins ne peuvent proposer aux malades ou à leur entourage comme salutaire ou sans danger, un remède ou un procédé illusoire ou insuffisamment éprouvé* » et l'article 32 que le médecin s'engage à assurer au patient *« les soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science, en faisant appel, s'il y a lieu, à l'aide de tiers compétents ». « Il est interdit (au médecin) de délivrer des médicaments non autorisés* (article 21).

En cas de demande de remboursement du médicament auprès des Caisses d'Assurance Maladie, le Code de la Sécurité Sociale précise (ordonnance n° 96-345 du 25 avril 1996) que les

spécialités pharmaceutiques ne pourront donner lieu à prise en charge ou à remboursement par les Caisses d'Assurance Maladie que :

- *s'ils figurent sur une liste établie* dans les conditions fixées par décret en Conseil d'Etat,

- *et si les indications thérapeutiques* sont celles *ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement précisées par la liste* (en pratique, le plus souvent, mais pas toujours ! l'AMM figurant sur le Vidal)

L'article L 162-4 prévoit que « *Les médecins qui prescrivent une spécialité pharmaceutique en dehors des indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement ou à la prise en charge de l'Assurance Maladie, telles qu'elles figurent sur la liste mentionnée à l'article L 162-17 sont tenus de la signaler sur l'ordonnance support de la prescription* ».

2-En pratique

La prescription de médicaments hors AMM ne peut se faire que dans deux seuls cas : les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU nominatives ou de cohorte délivrées par l'ANSM) et la recherche biomédicale (essais cliniques).

Dans tous les autres cas, un médecin qui prescrit un médicament en dehors de ces indications autorisées le fait donc sous sa propre responsabilité. Ceci concerne aussi bien la prescription en ville que celle dans un établissement de soins (clinique, hôpital même universitaire). L'article R 162-1 précise que, en cas de prescription hors AMM, le prescripteur doit porter la mention « *non remboursable* » à côté de la dénomination de la spécialité.

En cas d'accident, la responsabilité du médecin-ci peut être engagée sur le plan professionnel et civil, voire sur le plan pénal.

Ainsi, la prescription dans le cadre des indications de l'AMM doit constituer la base de la pratique médicale, non pas par banal respect bureaucratique d'une décision administrative, mais par *souci des faits scientifiquement prouvés et validés* par les agences de régulation (un poster à un congrès ne vaut pas pour une AMM !). Prescrire dans l'AMM est le garant de l'efficacité et de la sécurité des soins pour les malades. Prescrire hors AMM (conduite trop souvent encouragée par les firmes pharmaceutiques pour élargir leur marché ou encore par les leaders d'opinion à leur service), c'est faire prendre des risques injustifiés aux patients : le premier de ces risques est d'utiliser des médicaments sans preuve d'efficacité. Attendons donc que les médicaments soient validés par les autorités de régulation avant de les prescrire et ***respectons la prescription dans l'AMM***.

AUTOMEDICATION : QUELLE PLACE POUR LE MEDECIN ?

J.L. MONTASTRUC

L'automédication (ou choix d'un médicament sans l'avis d'un médecin) est plus que jamais à l'ordre du jour : floraison des médecines « douces » ou « parallèles », diminution des remboursements par la Sécurité Sociale, publications de nombreux ouvrages « grand public », publicités télévisées, développement des secteurs « grand-public » des laboratoires pharmaceutiques. Certains médicaments (antalgiques, AINS…) sont désormais « exonérés » et donc disponibles sans ordonnance en pharmacie.

Caractéristiques de l'automédication

L'automédication est courante : elle représente 45 % de la production pharmaceutique française. Parmi ceux-ci, 5 % sont faits de médicaments « grand public » dont la publicité dans les media est autorisée, 3 % de produits « conseil » dont la production n'est autorisée que dans l'officine du pharmacien et environ 37 % de spécialités qui ne peuvent faire l'objet d'aucune publicité auprès du public et dont le pharmacien peut refuser la délivrance s'il le juge nécessaire.

L'automédication représente près de 30 % des achats pharmaceutiques en France.

Certaines populations ont recours plus que d'autres à l'automédication : les femmes (plus que les hommes ; ce sont aussi elles dont la compliance est la plus mauvaise !), les personnes âgées, les sportifs, les étudiants préparant un concours, les classes sociales les plus défavorisées…

Les médicaments utilisés le plus souvent en automédication sont ceux traitant les pathologies considérées (à tort ou à raison) comme « mineures » : grippe, fièvre, céphalées, nausées, toux, diarrhées, hémorroïdes, constipation, dermatoses. On retrouve donc les antalgiques (30 %), les pommades (9 %), les hypnotiques et tranquillisants (9 %), les laxatifs (6 %), les antiacides (4 %), les fortifiants (3 %), les antitussifs (3 %), les médicaments de la sphère ORL (2 %), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (salicylés exclus : 2 %) puis les antiH1, les antibiotiques… Les anti H2 sont aussi désormais disponibles en automédication.

Le tableau 1 résume les motifs du choix de l'automédication par les malades. Les trois premières raisons sont liées à l'organisation du système sanitaire, les trois dernières sont en relation étroite avec le niveau d'éducation et le profil psychologique de l'individu.

Tableau 1 : Motifs du choix de l'automédication
-Il est difficile d'obtenir un rendez-vous chez le médecin
-Les conditions économiques du patient sont peu favorables
-Le médicament est facile à obtenir
-La situation pathologique est jugée d'importance secondaire par le malade
-Le malade a déjà souffert d'une symptomatologie comparable et considère qu'il sait comment la traiter
-Il existe une crainte d'apprendre qu'il s'agit d'une maladie sérieuse, crainte qui n'élimine cependant pas le désir du malade de se soigner

Dangers de l'automédication

Le développement actuel de l'automédication n'est pas sans risque.

1. *Risques de retarder l'administration d'un traitement adapté* ou de masquer une symptomatologie
2. *Risques d'effets indésirables* : hépatites au paracetamol, maladies des laxatifs, hypertension artérielle due aux vasoconstricteurs nasaux, pharmacodépendance avec troubles de la mémoire et du comportement sous benzodiazépines…
3. *Risques d'interactions médicamenteuses* avec les médicaments réellement prescrits par le médecin de famille (ou le spécialiste), sources de modification de la réponse thérapeutique : réduction de l'efficacité de nombreux médicaments (antibiotiques, digitaliques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, furosémide, barbituriques, propranolol, atropiniques, levodopa…) par les antiacides, interactions anti-inflammatoires (ou aspirine) avec les anticoagulants oraux…

Le médecin et l'automédication

Ce médicament de l'automédication, c'est souvent dans l'armoire à pharmacie familiale qu'il va se trouver (plus de 20 spécialités différentes en moyenne dans chaque pharmacie familiale en France !). Les spécialités prescrites aux divers membres de la famille y sont conservées soit parce qu'on croit qu'elles pourraient être utiles un jour, soit par négligence, soit parce qu'on ne sait qu'en faire. Les stocks ainsi constitués peuvent être impressionnants : ils sont presque toujours inutiles et potentiellement dangereux. Leur désordre, la perte des conditionnements initiaux et des notices aggravent ces risques. Il faut donc que le médecin soit formé à apprendre aux familles comment gérer leur armoire à pharmacie. Cela doit être un lieu de rangement à part, hors de portée des enfants, non exposé à une chaleur ou à une humidité excessives et ne contenant que quelques médicaments choisis avec l'aide des conseils et des commentaires du médecin. Les spécialités non

utilisées ne doivent pas y être conservées, et pour peu que ce sujet soit réellement abordé avec les familles, leur collaboration à cet égard est en général facile à obtenir.

Il est parfois nécessaire d'expliquer aux malades que si une automédication raisonnable peut leur être tout à fait utile, il n'en va pas de même pour les décisions qu'ils peuvent prendre de ne pas respecter les prescriptions. La réduction (parfois systématique) des posologies ou l'arrêt d'un traitement qui aurait dû être prolongé au-delà de la normalisation de la pression artérielle (si l'on prend l'exemple d'un hypertendu) ou de la glycémie (chez un diabétique) contribuent à encombrer les armoires à pharmacie. Là aussi, il faut que le prescripteur soit formé à savoir expliciter à son patient l'utilité d'une posologie et à favoriser son respect par une revue des traitements en cours, afin de réduire le nombre des associations. La lecture des notices insérées dans les conditionnements pourrait aussi être conseillée.

En pratique

Il est évident que, dans une large mesure, *l'automédication sera toujours une forme de traitement : il n'est ni justifié, ni utile de le condamner totalement* ; il s'agit d'un complément plutôt qu'un substitut du traitement médical.

Dès lors, les médecins doivent énoncer clairement **LES 7 REGLES DE L'AUTOMEDICATION** qui, transmises au public, pourraient légitimer l'automédication (à afficher dans sa salle d'attente):

1. ne se traiter que pour des durées brèves, de 8 à 15 jours au plus.
2. lire la notice donnant la composition de la spécialité pour éviter les associations (antalgiques, antitussifs, hypnotiques, etc..), apprendre ainsi à privilégier la monothérapie.
3. ne pas ajouter une automédication à un traitement déjà en cours.
4. lors d'une prescription, informer le médecin traitant d'une automédication en cours.
5. savoir que l'automédication doit être interdite chez la femme enceinte, le nourrisson et les malades à risque.
6. être très prudent chez l'enfant et en particulier ne pas donner de médicament sans avoir vérifié sur la notice ou chez le pharmacien qu'il s'agit d'une posologie appropriée.
7. ne pas se fier aux seules informations apportées par la publicité « grand public » et les vérifier en demandant conseil au médecin ou au pharmacien.

S'INFORMER SUR LE MEDICAMENT : UN DEVOIR POUR LE MEDECIN

En matière de médicaments, le savoir et les conceptions évoluent sans cesse. De nouveaux produits sont mis sur le marché. On connaît aussi toujours mieux ceux dont on se sert depuis longtemps, dont on comprend chaque jour un peu plus les effets indésirables et les nouvelles indications ou applications. On attend d'un médecin que ses connaissances sur le médicament soient à jour.

1. LES MOYENS D'INFORMATION DISPONIBLES

Les sources d'information sur le médicament sont innombrables. Certaines sources émanent d'organismes à but lucratif, d'autres de structures indépendantes et à but non lucratif.

a. Manuels

Il peut s'agir de manuels de pharmacologie générale ou clinique ou d'ouvrages spécialisés. En anglais, les classiques sont « The Pharmacological Basis of Therapeutics » de Goodman et Gilman et le « Clinical Pharmacology », de Laurence et Bennett. En français, c'est « Pharmacologie : Bases de la Thérapeutique », de Giroud. The Complete Drug Reference de Martindale est un excellent ouvrage de référence qui renseigne en détail sur la plupart des substances. En revanche, il ne distingue pas la notion de médicaments essentiels (liste de l'OMS) et contient très peu d'informations comparatives.

b. Dictionnaires de médicaments

Ils regroupent les médicaments présents sur le marché. On y retrouve en principe pour chaque médicament les mêmes rubriques : dénomination commune et nom commercial, formes et présentation, composition, indications, posologie, contre-indications, précaution d'emploi, interactions, effets indésirables, mécanisme d'action, pharmacodynamie et principales notions de pharmacocinétique, surdosage. Certains de ces dictionnaires contiennent des descriptifs officiels des médicaments tels qu'approuvés par les Agences du Médicament. C'est le cas en France du Dictionnaire Vidal. Le Guide Doroz n'est pas validé et contient malheureusement trop d'informations approximatives voire erronées.

c. Guides thérapeutiques

Il s'agit de recueils complets et objectifs proposant des évaluations comparatives ou des critères de choix pour des catégories thérapeutiques bien définies. C'est le cas du British National Formulary (fourni gratuitement à tous les prescripteurs du Royaume-Uni) et en France du Vidal Recos. Ces guides comprennent une liste hiérarchisée de critères de choix et présentent les diverses stratégies de traitement envisageables ainsi que le rapport qualité-prix de tous les produits du marché. Ils contiennent malheureusement (au moins pour le Vidal Recos Français trop peu d'informations pharmacologiques sur les médicaments.

d. Formulaires

On trouve dans les formulaires, élaborés à l'échelon national ou régional ou par des établissements, une liste de médicaments et des renseignements sur chacun de ceux-ci. Ces documents, généralement rédigés par des Comités du Médicament, répertorient les médicaments dont l'usage est approuvé dans le pays, la région, le district ou l'hôpital concernés. Dans de nombreux pays, ils sont également connus dans le cadre de programmes d'assurance

maladie en tant que répertoire des produits remboursés. Ils présentent d'autant plus d'intérêt qu'on y trouve des comparaisons, des évaluations et des prix.

e. Bulletins d'Informations sur le Médicament

Les bulletins d'informations visent à promouvoir une pharmacothérapie rationnelle. Les publications indépendantes de ce genre (c'est-à-dire celles que ne parrainent pas ou ne financent pas l'industrie), proposent des comptes-rendus d'évaluations impartiales de médicaments et donnent des recommandations pratiques comparatives pour diverses situations cliniques. Ces bulletins peuvent se révéler des sources de renseignements de premier plan dont s'inspireront les prescripteurs pour connaître les mérites et inconvénients respectifs des nouveaux médicaments et pour actualiser leurs connaissances. Ils sont financés par toutes sortes d'entités (services publics, associations professionnelles, universités, fondations à but philanthropique ou organisations de consommateurs). Citons, pour la langue anglaise, le Drug and Therapeutics Bulletin (Royaume-Uni), la Medical Letter (Etats-Unis) et l'Australian Prescriber (Australie) et pour le français, la Revue Prescrire et le bulletin toulousain www.bip31.fr .

f. Périodiques médicaux

Certains périodiques médicaux ont une vocation générale (Lancet, New England Journal of Medicine, British Medical Journal, etc..), tandis que d'autres sont plus spécialisés. Les publications générales proposent régulièrement des articles faisant le point d'un traitement, cependant que leurs homologues spécialisés contiennent des informations plus poussées sur la pharmacothérapie de maladies particulières. Lorsqu'ils sont de bonne qualité, les articles sont soumis, avant publication, à l'appréciation et à la relecture de spécialistes indépendants. Pour savoir si la publication qui vous intéresse se conforme à cette règle (de soumission et relecture et donc d'objectivité), il suffit généralement de prendre connaissance des instructions (reprises d'un numéro à l'autre) relatives à la soumission d'articles.

La plupart des périodiques médicaux ne sont pas indépendants. Ils se présentent généralement sous une forme attrayante. Ils sont souvent caractérisés par la gratuité et par leur plus grande place accordée à la publicité qu'au texte. Ils ne sont pas publiés par des associations professionnelles. Leurs articles ne sont pas toujours soumis à l'examen de spécialistes indépendants. On n'y trouve ni éditoriaux critiques ni correspondance. On fait souvent valoir aux médecins qu'ils permettent de gagner du temps. En fait, ils en font perdre car ils n'apportent qu'une information critique ou comparative, c'est-à-dire validée. Méfiez-vous également des suppléments accompagnant les périodiques : ce sont souvent des comptes-rendus de conférences et de congrès organisés à des fins commerciales et, de fait, entièrement financés par l'industrie.

Gardez-vous donc de tenir pour acquise la valeur scientifique d'un seul article ou d'une seule étude au chef qu'ils sont imprimés. Il existe des milliers de périodiques médicaux, de qualité extrêmement variable : seuls quelques-uns d'entre eux publient des articles de valeur scientifique confirmée et sanctionnée par des spécialistes. Si vous nourrissez des doutes à l'égard de l'un de ces périodiques, demandez l'avis d'un de vos confrères chevronné (ou au Centre Régional de Pharmacovigilance), sachez qui le finance et voyez s'il figure à l'index Medicus, comme toutes les principales publications de bonne renommée.

g. Communications verbales

On peut aussi se tenir au courant en s'en remettant aux connaissances de spécialistes, de confrères ou de pharmacologues. Les communications peuvent être sollicitées spontanément ou se faire dans le cadre d'activités organisées telles que cours postuniversitaires ou réunions de Comités du Médicament. Classiquement, ces derniers sont constitués de plusieurs généralistes et d'au moins un pharmacien. Au sein d'un établissement universitaire,

peuvent s'y adjoindre divers spécialistes ainsi qu'un pharmacologue. Les comités se réunissent régulièrement pour débattre de problèmes pharmaco thérapeutiques. Ils élaborent aussi des formulaires et rédigent des consensus d'utilisation des médicaments face à tel ou tel problème clinique.

h. Centres d'Informations sur le Médicament

En France, les Services de Pharmacologie Clinique et leurs Centres Régionaux de Pharmacovigilance assurent et donnent gratuitement des informations *validées* (c'est-à-dire vérifiées) sur tous les aspects du médicament (indications démontrées, effets indésirables, contre-indications, interactions, utilisation chez les sujets à risque…) et des thérapeutiques.

Leur *indépendance* est le garant de la qualité de l'information délivrée. Ils disposent de nombreuses données issues des essais cliniques, de la pharmacovigilance, des Agences d'Enregistrement et de la littérature, facilement accessibles au prescripteur habituel, spécialiste ou généraliste.

i. Renseignements émanant de l'industrie pharmaceutique

Les renseignements verbaux, écrits ou informatiques émanant de l'industrie pharmaceutique abondent. Les laboratoires consacrent une forte part de leur budget à la promotion. Les informations communiquées sont toujours attrayantes. Mais les sources commerciales insistent volontiers sur les caractéristiques favorables des produits, tout en passant peu ou prou sur leurs défauts ou insuffisances. Les documents ne sont jamais comparatifs (sauf pour dénigrer un médicament concurrent) et ne permettent pas de faire des choix argumentés. On ne s'en étonnera pas, puisqu'il faut avant tout promouvoir le produit. Il est en outre courant que l'information à but commercial soit adaptée aux prescripteurs pressentis : pour un antinauséeux, elle variera selon qu'elle s'adresse au gynécologue d'hôpital, universitaire ou généraliste de campagne.

L'industrie fait feu de tout bois pour promouvoir les produits : délégués médicaux, stands lors des congrès ou autres réunions médicales, publicité dans la presse, courrier personnalisé. Elle réserve à ces moyens plus de la moitié de son budget promotionnel. Des études menées dans de nombreux pays ont montré qu'au moins 90 % des médecins reçoivent des délégués médicaux et se fient à leurs dires en fait de thérapeutique. Mais, la littérature confirme aussi que le praticien est un prescripteur d'autant plus médiocre qu'l ne se satisfait que d'informations à vocation commerciale. De telles sources favorisent une prescription irrationnelle.

Quand il vous faudra décider de faire appel ou non aux services de représentants des industriels pour tenir à jour vos connaissances, mettez en parallèle ce que, à temps égal, vous en retirerez et ce que vous rapporterait la lecture d'informations comparatives objectives.

Quand vous recevez les *délégués médicaux*, gérez au mieux votre temps. Orientez immédiatement la conversation sur votre intérêt à propos du médicament ; enquérez-vous notamment de son prix ; vérifiez qu'il figure sur la liste des produits remboursés ; invitez d'emblée votre interlocuteur à vous remettre une copie des documentations officielles (c'est-à-dire le Résumé des Caractéristiques du Produit RCP, l'avis de la Commission de Transparence avec ASMR et SMR), et, pendant la conversation, comparez ce que vous entendez à ce qui y figure ; intéressez-vous en particulier aux interactions, effets indésirables du produit et contre-indications. De la sorte, vous retiendrez plus facilement l'essentiel. Demandez toujours une copie de l'avis de la commission de Transparence ainsi que des publications traitant de l'efficacité et de l'innocuité du médicament. Avant même de vous reporter aux travaux indiqués, vous pourrez vous faire une idée de leur qualité en voyant quels périodiques les ont publiés. Sachez que la majorité des produits arrivant sur le marché n'offrent aucun avantage thérapeutique décisif, qu'ils ne sont là qu'à des fins de concurrence commerciale. En d'autres termes, ils sont très semblables, aux plans de la composition

chimique ou de l'action, à leurs rivaux, dont ils ne diffèrent ordinairement que par le prix. On les qualifie ainsi de *mee-too-drug* (« moi aussi médicaments » ou copies). S'il peut être utile de rencontrer un délégué médical pour connaître les nouveautés, les renseignements obtenus de lui doivent toujours être vérifiés et comparés à ceux des sources impartiales.

L'information émanant de sources commerciales revêt aussi la forme de dossiers de presse et d'articles scientifiques dans des périodiques destinés aux professionnels. L'industrie finance en outre largement conférences scientifiques et congrès. La démarcation entre l'information objective et l'information promotionnelle n'est pas toujours claire.

Si vous exploitez des renseignements émanant des laboratoires, respectez certains principes élémentaires.

- Primo, ne pas vous satisfaire des seules données communiquées dans les réclames.

- Secundo, enquérez-vous des références et appréciez-en l'intérêt. Ne leur accordez de crédit que si elles renvoient à des périodiques connus pour la rigueur de leurs critères de publication. Assurez-vous ensuite que la méthode de recherche sur laquelle les travaux en question fondent leurs conclusions est pertinente.

- Tertio, demandez à vos confrères, à un spécialiste du domaine concerné ou aux structures d'informations sur le Médicament, ce qu'ils savent du médicament. Enfin, avant d'utiliser effectivement celui-ci, rassemblez toujours des données provenant d'autres sources impartiales.

Pour évaluer un nouveau produit à la lumière des solutions de traitement existantes, et pour décider s'il a sa place dans votre formulaire personnel, vous avez absolument besoin des renseignements comparatifs des bulletins d'information pharmacologiques ou de la presse indépendante. Ce type d'information n'est pas fourni par les firmes…

j. Information sur le web

Après avoir examiné ces différentes sources d'information sur le médicament, il est également nécessaire de prendre en compte la multitude d'informations désormais très facilement accessible par Internet. Il suffit de rechercher à partir d'un moteur de recherche performant (Yahoo, Lycos, Copernic, …) les mots « médicament », « drogue », « substances », « pharmacie », « drugs », pharmaceuticals », pour avoir accès à des milliers de sites. Là encore, et peut-être bien plus qu'avec les autres sources d'informations plus « classiques », il est nécessaire de savoir faire un tri et une analyse critique de la validité des données. En effet, la plupart des sites sont à l'initiative d'individus ou d'organismes isolés et non reconnus, et il n'existe pas de système permettant de noter ou de donner une information sur la qualité, l'exhaustivité et la validité des données fournies. Concernant spécifiquement le médicament, quelques sites validés (soit par la communauté scientifique et médicale, soit les sites officiels reconnus par les autorités sanitaires) sont importants à connaître.

k. Les sites « officiels »

Le site de ANSM présente les informations sur les modalités d'enregistrement et d'évaluation des médicaments commercialisés en France. Les différentes commissions impliquées dans l'évaluation de l'efficacité, de la sécurité d'emploi, de l'impact économique des médicaments. Les actualités officielles concernant la pharmacovigilance et la pharmacodépendance sont ainsi accessibles sur ce site (//ANSM.sante.fr).

Le site de l'EMA (European Medicine Agency), responsable de l'évaluation des médicaments au niveau de la Communauté Européenne et celui de la FDA (Food and Drug Administration) sont accessibles sur Internet et diffusent des informations sous la forme de rapports publics sur les différents médicaments commercialisés ou sur les retraits pour raison de Santé Publique (site EMEA : http://emea.eu.int/ ; site FDA : http://fda.gov).

Ces différents sites proposent des liens avec d'autres sites officiels dignes d'intérêt et présentant des informations validées : citons aussi le site de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) ou le site de la DIA (Drug Information Association)

l. **Les sites « bibliographiques** »

La recherche bibliographique en Médecine a été largement facilitée par un accès extrêmement facilité en ligne à des bases de données bibliographiques comme Medline® ou même directement par l'accès à des revues en ligne. Medline® représente la base de données bibliographique la plus connue et correspond à l'indexation des revues médicales enregistrées par le National Library of Medicine aux USA. Medline® est disponible gratuitement sur certains serveurs tels que Pubmed (www.mcbi.nhm.nih.gov/PubMed/). Les requêtes sont plus rapides mais moins complètes que celles réalisées à partir de serveurs payants de base de données sur CDRom ou en ligne tels que OVID ou SILVERPLATTER (bases accessibles à la Bibliothèque Universitaire) mais permettent d'avoir accès très facilement à un grand nombre de données.

Il convient toutefois de rester très prudent sur la validité de données produites par Medline®.Elles ne sont le reflet que de l'opinion des auteurs des articles indexés, et le niveau de confiance que l'on peut leur accorder dépend de la qualité des revues et des comités de lecture qui les ont sélectionnés. PubMed est également lié à des bases de données plus spécifiques sur le cancer (cancerlit://cnetdb.mci.nih.gov/cancerlit/) ou sur le SIDA (Aidsline : //nlm.gov/mar/aidsline/).

Le site de la Collaboration Cochrane propose des informations scientifiques pertinentes et validées sur les données actuelles de la science. En effet, depuis plusieurs années, la Collaboration Internationale Cochrane répertorie, trie selon leur niveau de validité et synthétise les informations disponibles dans la plupart des domaines de la médecine. La synthèse de ces données est représentée sous la forme d'une analyse globale qui permet d'estimer l'impact réel d'un traitement dans une pathologie donnée. Les résumés de ces analyses sont accessibles gratuitement sur Internet sur le site de la Cochrane Library® (www.update-software.com/ccweb/).

m. Les sites d'information sur le médicament

Nous citerons la base de données Thériaque (base de données diffusée par le Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier : //www.cnhim.org) et la base de données BIAM qui correspond à peu près au contenu du dictionnaire Vidal (wwwbram2.org).

Les bulletins d'informations indépendants sur le Médicament ont également leur site internet où est reproduit totalement BIP31.fr ou seulement partiellement Prescrire leurs informations).

En conclusion, de très nombreuses sources de données sont désormais accessibles. Cependant, à chaque recours à ces sources, la question de leur origine, de leur validité et donc de leur fiabilité doit toujours se poser, plus encore peut-être qu'avec les sources de données plus « classiques ». Il convient néanmoins de ne pas les ignorer. En effet, ces sources sont accessibles au grand public, qui se retrouve ainsi souvent le premier informé sur une nouvelle thérapeutique « miraculeuse ». Le miracle étant rare en Médecine, soyez vigilants et sachez expliquer les limites et les avantages de chaque source de connaissance.

2. SAVOIR CHOISIR LES SOURCES

Il vous incombe maintenant de décider comment actualiser au mieux vos connaissances en dressant une liste des diverses sources auxquelles vous avez accès. Efforcez-vous d'en trouver au moins une dans chacune des

catégories suivantes (1) périodiques médicaux indépendants car non financés par l'Industrie ; (2) bulletins d'information sur le Médicament ; (3) ouvrages de référence en pharmacologie clinique ; (4) Comités du Médicament, avis de tiers ou cours postuniversitaires ; (5) sites web sur le Médicament, à la fois et parfois « grand public ». Les insuffisances des renseignements émanant de sources motivées par des intérêts commerciaux ont été clairement montrées.

3. LIRE INTELLIGEMMENT

a. Articles

Beaucoup de prescripteurs ne parviennent pas à lire autant qu'ils le souhaiteraient, parce qu'ils manquent de temps et que la matière communiquée est pléthorique. Définissez une stratégie pour user au mieux de votre temps.

S'agissant de lire des périodiques médicaux, vous pouvez aller au plus court en repérant rapidement les articles susceptibles de vous intéresser.

Pour cela :

- Voyez si le titre présente l'intérêt ou l'utilité pour votre pratique.
  Dans la négative, passez à l'article suivant ;
- Regardez les auteurs et leur origine. Vous reconnaîtrez ainsi vite les écrits utiles : lisez le résumé de l'article, afin d'établir si la conclusion présente un intérêt pour vous. Dans la négative, tenez-vous en-là ;
- Jugez si les conditions et le lieu dont il est question sont assimilables à votre situation, de manière à ce que les conclusions soient applicables à votre propre pratique de tous les jours. C'est ainsi que les conclusions d'une étude effectuée en milieu hospitalier ne sont pas obligatoirement pertinentes pour des soins de santé primaires. Si les conditions et lieu ne sont que peu assimilables à votre situation, il est inutile de lire l'article ;
- Prenez connaissance du matériel et des méthodes. Ce n'est qu'en sachant et en approuvant la méthode employée que vous déciderez de la validité des conclusions ;
- Faites-en de même avec les références. Si le sujet vous est familier, vous verrez sans doute rapidement si les auteurs ont mentionné les ouvrages essentiels correspondants. Dans le cas contraire, soyez circonspect.

b. Essais cliniques

Bien qu'il ne soit pas dans le propos de ce texte d'examiner à fond comment évaluer les essais cliniques (présentés par exemple par les visiteurs médicaux), on indiquera toutefois ici quelques grands principes utiles pour la pratique courante.

Tout d'abord, en règle générale, seuls les essais comparatifs avec tirage au sort pour l'attribution des traitements et menés en double insu renseignent valablement sur l'efficacité d'un médicament. Les autres travaux (non comparatifs, non randomisés et sans double aveugle) n'apportent le plus souvent aucune observation objective.

Deuxièmement, la description complète d'un essai clinique doit mentionner (1) le nombre de sujets impliqués ainsi que leur âge, leur sexe et les critères de sélection appliqués ; (2) pour le médicament testé et celui auquel il est comparé (le cas échéant) : les doses, la voie et la fréquence d'administration, les mesures de contrôle de l'observance et la durée de traitement ; (3) les méthodes de collecte des données et d'évaluation des effets thérapeutiques ; (4) la description des tests et mesures statistiques de contrôle de vraisemblance et de distorsion.

Enfin, on doit s'interroger sur la pertinence clinique des conclusions. Sachez distinguer celles fondées sur les critères intermédiaires (donc d'importance clinique discutable) de celles établies à partir de critères cliniques (morbidité, mortalité, qualité de vie), donc pertinents pour la pratique. En cas de doute, on vérifiera tout d'abord le bien-fondé de la méthode : de démarches différentes, il peut ressortir des résultats différents. Demandez-vous ensuite si le groupe étudié a des points communs avec vos patients. Si vous n'en êtes pas certain, il est préférable d'attendre et de suspendre une éventuelle décision quant à un médicament de prédilection jusqu'à ce que vous disposiez d'un complément d'information.

Conclusion

Il n'est pas trop difficile de tenir à jour ses connaissances sur le médicament. Il faut rester bien conscient des limites inhérentes à certains types de renseignement et ne consacrer du temps qu'à ceux qui en valent la peine.

Surtout, il faut savoir que ***la vraie innovation pharmacologique reste rarissime : on ne perd jamais de temps, on ne gâche jamais les chances de son malade en ne prescrivant pas tout de suite la dernière nouveauté (mot à différencier d'innovation) ou pseudo-nouveauté souvent insuffisamment éprouvée.*** Il faut savoir attendre et soumettre les nouveaux médicaments à l'épreuve du temps. *(D'après « Bien Prescrire les Médicaments », OMS, 1997, pp 76-84*

LES 8 REGLES ELEMENTAIRES DE PRESCRIPTION

1°**) Prescrire avec parcimonie**

Il est nécessaire de décider à bon escient si un traitement médicamenteux est vraiment indispensable, plutôt qu'un traitement d'une autre nature ou d'une attitude attentiste.

2°) Prescrire avec attention

Le choix d'un médicament approprié, de la posologie adéquate et de son mode d'administration doit être décidé en pesant bien le rapport bénéfices/risques probable, les autres possibilités thérapeutiques, les besoins du patient et ses caractéristiques personnelles.

3°) Informer le patient

Chaque fois que c'est possible, le prescripteur doit parler avec le patient du traitement proposé et obtenir de sa part un « consentement éclairé ».

4°) Bien rédiger l'ordonnance

Il importe de formuler sans ambiguïté sa prescription, de la rédiger de manière lisible et de garder la trace de ce qui a été prescrit.

5°) Commenter l'ordonnance

Il faut expliquer au patient le but du traitement, la manière dont le traitement doit être administré et le rôle qu'il va personnellement jouer dans la prise du traitement. Ne pas oublier d'expliquer au patient les effets indésirables potentiels (avec leur niveau de « gravité ») des médicaments prescrits.

6°) Surveiller le traitement

Le prescripteur doit surveiller le déroulement du traitement, noter l'évolution éventuelle et, si nécessaire, adapter la thérapeutique. Il faut aussi savoir prévenir, prévoir et dépister les éventuels effets indésirables attendus du médicament prescrit.

7°) Ne pas poursuivre le traitement inutilement

Lorsqu'il n'est plus nécessaire, le traitement doit être interrompu de manière appropriée.

8°) Se conformer à la législation

Les mentions légales à la prescription et à l'utilisation des médicaments doivent être respectées.

LE SUIVI THERAPEUTIQUE DES MEDICAMENTS

J.L. MONTASTRUC

Suivi thérapeutique : pourquoi ?

Le suivi thérapeutique (« *therapeutic drug monitoring* ») trouve sa justification dans l'amélioration du traitement et la diminution des effets secondaires par *l'individualisation* de la posologie. Il dépasse la simple mesure des concentrations du médicament dans l'organisme et implique l'interprétation de ces mesures.

Les notions de marge (ou fourchette) thérapeutique sont définies sur une notion de probabilité. Elles correspondent à l'intervalle compris entre deux doses (pour la marge) ou concentrations (pour la fourchette). En-dessous de la limite inférieure, on parle de dose ou de concentration subthérapeutique, en-dessus de la limite supérieure de dose ou de concentration toxique. On les définit comme la plage des doses ou des concentrations permettant d'obtenir l'effet désiré chez 95% des patients. Cette marge (ou cette fourchette) thérapeutique n'a rien d'absolu : certains malades pouvant présenter des signes de surdosage lorsque les taux sanguins se situent dans cette fenêtre ; inversement, une valeur « normale » peut ne s'accompagner d'aucun effet pharmacologique chez d'autres malades. Cette marge est en effet fonction de :

1. L'indication : L'intervalle thérapeutique de la théophylline diffère selon qu'elle est utilisée dans le traitement de l'asthme ou dans la prévention de l'apnée néonatale.

2. L'affection : Certaines affections s'accompagnent d'une modification importante des protéines de liaison (hypo albuminémie du sujet âgé ou de l'insuffisant rénal). L'intervalle thérapeutique d'un médicament fortement lié aux protéines plasmatiques, défini par une concentration normale de protéines de liaison, sera donc invalide.

3. L'administration conjointe d'autres médicaments : Les marges thérapeutiques pour des associations médicamenteuses ont été rarement déterminées.

4. La présence de troubles métaboliques associés : Ainsi, la présence d'une hypokaliémie invalide la marge thérapeutique habituelle de la digoxine: une intoxication digitalique peut fort bien être présente avec un taux de digoxine dans l'intervalle thérapeutique usuel.

5. La présence de métabolite(s) actif(s) ou toxique(s) : Lorsqu'un métabolite, dont l'activité est comparable à celle de la substance mère, est formé et s'accumule en quantité non négligeable, il est nécessaire de le doser également et de connaître la marge thérapeutique des deux substances

associées. Sans quoi, le taux mesuré perd beaucoup de sa crédibilité comme déterminant de l'effet pharmacologique.

6. La méthode de dosage, du matériel prélevé, du tube utilisé pour le prélèvement ou la conservation de l'échantillon. Des interférences analytiques sont fréquentes.

7. La sous-population concernée : La marge thérapeutique peut ne pas être la même dans les différentes classes d'âge, particulièrement aux extrêmes.

Suivi thérapeutique : pour quels médicaments ?

La mesure des concentrations sériques d'un médicament n'a de sens que si les caractéristiques suivantes s'appliquent :

1. Sa marge thérapeutique est étroite

2. Il n'existe pas de paramètre clinique facilement mesurable permettant une évaluation précise de la dose requise

3. La relation entre la dose et l'effet est moins bonne que la relation entre la concentration et l'effet.

Dosage du médicament : quand le réaliser ?

1. Attendre l'obtention de l'état d'équilibre après le début du traitement ou la modification de la posologie : 5 demi-vies sont donc nécessaires.

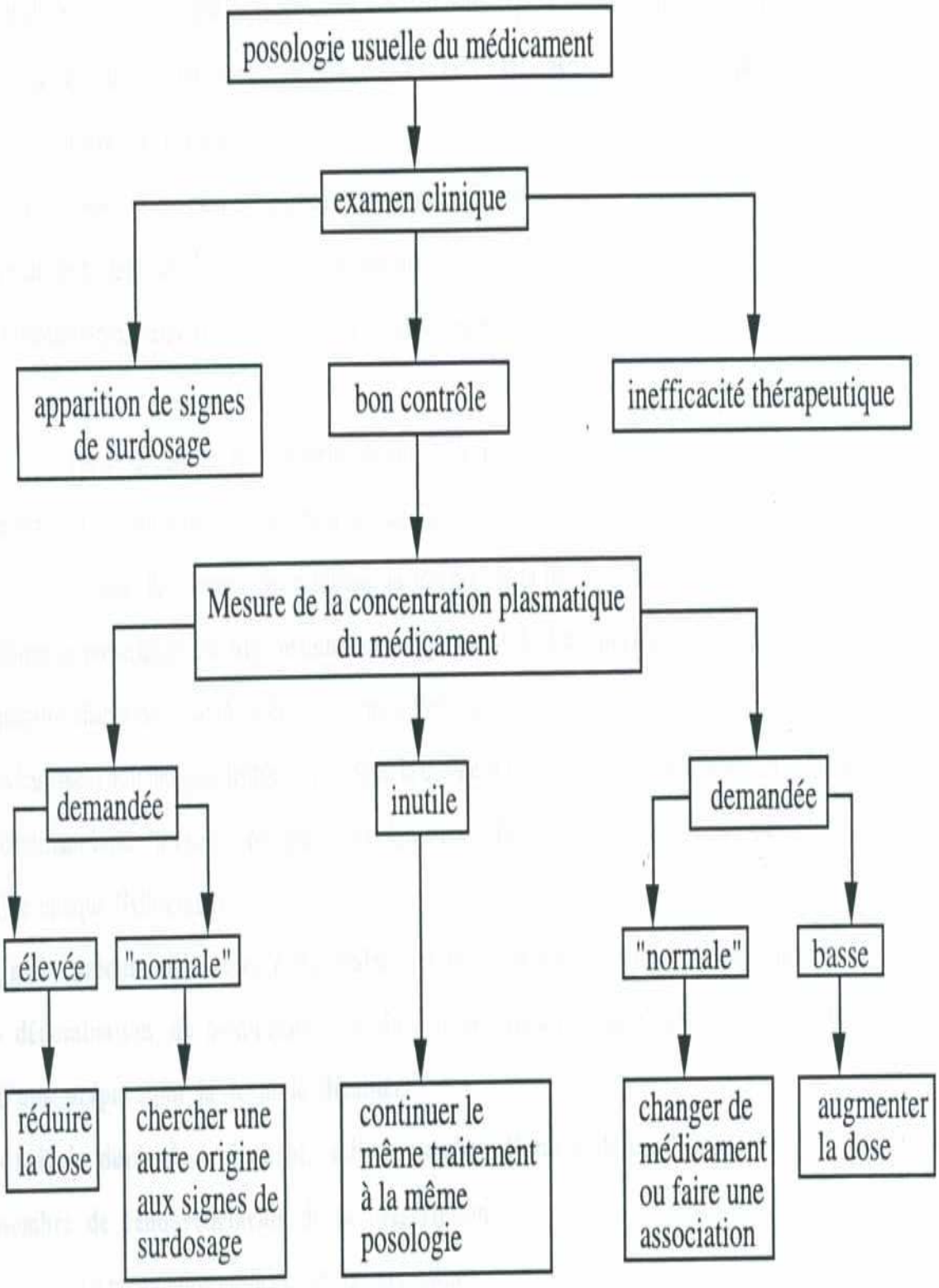
2. Faire le prélèvement avant la première prise de la journée de façon à mesurer la concentration résiduelle.

3. Pour évaluer la compliance en cas d'échec inexpliqué du traitement.

Conclusion

La détermination de la concentration sanguine d'un médicament *constitue une aide et non un objectif thérapeutique en soi. Le suivi thérapeutique n'est interprétable que pour un petit nombre de médicaments.* Il convient pour une interprétation rationnelle et une adaptation posologique correcte, de tenir compte des caractéristiques cliniques du patient, du respect des conditions de prélèvement et de la qualité de l'analyse (*voir tableau*). A ces conditions seulement, le suivi contribue à l'amélioration de l'efficacité et de la sécurité du traitement.

MODALITES PRATIQUES, INDICATIONS ET CONSEQUENCES DE LA MESURE DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE DES MEDICAMENTS



DOSAGE SANGUIN MEDICAMENTS

FOURCHETTES THERAPEUTIQUES AU LABORATOIRE DE PHARMACOCINETIQUE DU CHU DE TOULOUSE

MEDICAMENTS	Concentrations des médicaments : Fourchettes thérapeutiques
ANTIBIOTIQUES, ANTITUBERCULEUX	Pic : concentration mesurée 30 minutes après la fin De la perfusion IV ou 1 heure après une injection IM
Amikacine	Pic : 60 à 80 mg/l (administration en une fois/jour) Cr[1] : 5 mg/l
Gentamicine	Pic : 5 à 12 mg/l Cr[1] : ≤2 mg/l
Nétilmicine	
Tobramycine	
Vancomycine	Pic : 20 à 40 mg/l Cr[1] : ≤10 à 12 mg/l Perfusion continue 24 h : 20-30 mg/l
Isoniazide	Valeur cible à 3 mg/l (dosage 3 heures après la prise)
ANTIEPILEPTIQUES	
Carbamazépine	4 à 8 mg/l
Clonazépam	10 à 50 µg/l
Ethosuximide	40 à 70 mg/l
Phénobarbital	15 à 40 mg/l
Phénytoïne	5 à 20 mg/l
Valproate de Sodium	50 à 100 mg/l
DIGITALIQUES	
Digoxine	0,6 à 1,2 µg/l
IMMUNOSUPPRESSEURS	
Ciclosporine	100 à 200 ng/ml selon le type de transplantation (dosage effectué sur sang total)
Tacrolimus	5 à 10 ng/ml selon le type de transplantation (dosage effectué sur sang total)
AUTRES MEDICAMENTS	
Lithium	0,5 à 1 mEq/l
Paracétamol	10 à 15 mg/l (appréciation de l'intoxication à H4 et H12)
Quinidine	2 à 5 mg/l
Théophylline	10 à 20 mg/l

[1] Cr : concentration résiduelle.

- Les fourchettes thérapeutiques citées ne sont qu'indicatives. En dehors de quelques cas particuliers (antibiotiques, lithium), il n'y a pas lieu d'augmenter la posologie d'un médicament dont les concentrations sont faibles, si l'effet attendu est obtenu. Les concentrations doivent toujours être interprétées parallèlement au tableau clinique et aux examens biologiques du patient.

REDACTION DE L'ORDONNANCE

R PUJOL*, C. DAMASE-MICHEL**

** Pharmacien d'officine à Saint Beat (31), ** MCU-PH de Pharmacologie Médicale, Toulouse*

L'ordonnance est le document remis au malade par le médecin au terme d'une consultation. Ce document va permettre au patient d'obtenir des prestations très diverses :

- Médicaments délivrés par le pharmacien. Les précautions particulières peuvent être signalées sur l'ordonnance (effets indésirables attendus, interdiction de prise d'antalgique à base d'aspirine chez un patient sous traitement anticoagulant, interaction avec la prise alimentaire...)
- Administration de ces médicaments par le personnel infirmier
- Examens biologiques de surveillance du traitement ;
- Kinésithérapie, rééducation, prothèses ou lunettes, conseils diététiques.

Par ce document, *le médecin engage sa responsabilité* en cas d'incohérence ou d'ambiguïté dans la rédaction. Le pharmacien partage cette responsabilité à la délivrance de l'ordonnance.

Lorsqu'elle concerne des médicaments inscrits sur la liste des *stupéfiants* (cf A), le médecin doit rédiger sa prescription sur *une ordonnance répondant à des spécifications techniques* fixées par arrêté du ministre chargé de la santé (ordonnance dite "sécurisée") (article R 5132-3 du CSP). L'ordonnance doit indiquer lisiblement le nom, la qualité et le cas échéant la qualification ou le titre du prescripteur, son identifiant lorsqu'il existe, son adresse**,** *sa signature et la date* à laquelle l'ordonnance a été rédigée.

Elle indique *lisiblement* :

- *nom, prénom, âge et sexe du malade et si nécessaire sa taille et son poids.*
- *dénomination du médicament ou du produit prescrit, posologie, mode d'emploi, et s'il s'agit d'une préparation la formule détaillée***.** La prescription peut se faire en dénomination commune internationale.
- *soit la durée du traitement, soit le nombre d'unités de conditionnement et, le cas échéant, le nombre de renouvellements de la prescription***.**

La prescription médicale est libre, cependant :

- le médecin doit s'efforcer de limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire (code de déontologie, article 8). Voir dans ce lexique les textes « Les 8 règles élémentaires de prescription » et « Les 11 questions à se poser avant de prescrire ».
- le pharmacien doit refuser de délivrer les médicaments lorsque les doses prescrites dépassent le maximum prévu par le Codex, sauf exception (voir ci-dessous), ou que l'ordonnance comporte des associations médicamenteuses dangereuses et, bien évidemment en cas de contre-indication ;
- le médecin conseil de la Sécurité Sociale peut refuser le remboursement de certaines prestations si elles ne lui paraissent pas justifiées.

A- CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS

Certains médicaments sont en vente libre comme les antalgiques à base d'acide acétylsalicylique ou de paracétamol. On parle de Médicaments de PMF (Prescription Médicale Facultative ou dans les pays anglo-saxons de médicaments OTC Over The Counter). Ces médicaments peuvent aussi être inscrits sur l'ordonnance.

Les médicaments appartenant au groupe des substances vénéneuses sont classés en trois listes :

- Liste I (substances dites « toxiques ») : les principaux produits inscrits sur liste I sont les antibiotiques, les corticoïdes, les médicaments à visée cardiologique, les anxiolytiques, les antidépresseurs.

- Liste II (substances dites « dangereuses ») : ils constituent un groupe disparate comprenant certains barbituriques, les diurétiques, certains hypotenseurs, les ergotés de seigle, les hypolipémiants, certaines hormones thyroïdiennes, les androgènes...

- Stupéfiants : ce sont les dérivés morphiniques, ainsi que certaines substances dont l'usage a été détourné dans le sens d'une toxicomanie (amphétaminiques ...). Ils sont prescrits sur ordonnance sécurisée.

B - REGLEMENTATION DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

(décret du 29 décembre 1988 : appliqué le 8 décembre 1990 ; modifié le 10/9/92, le 6/9/95 et le 31/3/99, article R.5148bis, décret du 30 septembre 2002, art 30 Mars 2007).

L'ensemble de ces dispositions réglementaires peut être résumé dans le tableau suivant.

	Rédaction de l'ordonnance	**Durée de prescription**	**Approvisionnement pour trousse d'urgence**	**Délivrance (1)**	**Renouvellement**
Liste des stupéfiants	- sur ordonnance sécurisée (2) - quantité en toutes lettres	**limitée à 28jours,** - réduite à 14 ou 7 jours pour certains médicaments (3) - pas de chevauchement d'ordonnances entre 2 prescriptions sauf mention expresse	- provision limitée à 10 unités de prise - sur ordonnance sécurisée - chez l'un des pharmaciens de la commune (ou s'il n'y en a pas celui de la commune la plus proche).	- pour 28 jours maximum (3) - seulement pour la durée restant au moment de la présentation de l'ordonnance à partir de J4 - conservation d'une copie de l'ordonnance à l'officine, l'original est remis au patient.	Renouvelable dans les limites de la durée maximale de délivrance
Liste I		**limitée à 12 mois** sauf pour certains psychotropes (4)	- libre sur présentation d'une ordonnance	- sur présentation d'une ordonnance datant de moins de 3 mois. - par fractions de 4 semaines ou 30 jours maximum, - sauf pour les contraceptifs qui peuvent être délivrés pour 3 mois et certains médicaments dont le conditionnement est de 3 mois.	**pas de renouvellement**, **sauf si** le prescripteur l'a expressément **mentionné** sur l'ordonnance.
Liste II		**limitée à 12 mois**	- libre sur présentation d'une ordonnance	- sur présentation d'une ordonnance datant de moins de 3 mois - par fraction de 4 semaines ou 30 jours maximum	**renouvellement** possible, **sauf si** le prescripteur l'a **expressément exclu** sur l'ordonnance

1 – Pour les stupéfiants, toute délivrance s'accompagne d'une inscription à l'ordonnancier avec un numéro par produit (et non un par ordonnance).

2 - Les ordonnances « sécurisées ou protégées » sont en papier filigrané blanc ; elles comportent une identification pré imprimée du prescripteur, un numéro d'identification par lot d'ordonnances et un carré pré imprimé où le prescripteur doit indiquer le nombre de médicaments prescrits. Pour les patients en affection de longue durée, il existe des ordonnances « bizones » protégées.

3 - Il est possible pour certains médicaments stupéfiants désignés par un arrêté du Ministre de la Santé de réduire la durée de prescription autorisée à 14 ou 7 jours. La règle des 7 jours concerne par exemple : chlorhydrate de morphine injectable…Pour certains médicaments (ex : fentanyl) la dispensation devra être fractionnée (28j fractionné par périodes de 14j pour la forme transdermique (Durogésic°) et par période de 7j pour la forme transmuqueuse (Actiq°)), sauf si le prescripteur écrit sur l'ordonnance : « délivrance en une seule fois ».Le prescripteur doit préciser la durée du fractionnement.

4 - La durée de prescription est réduite pour certaines substances vénéneuses appartenant à la liste I.

- **Anxiolytiques 12 semaines** : Ne peuvent être prescrits pour une durée supérieure à 12 semaines les médicaments contenant les substances suivantes à propriétés anxiolytiques.
- **Hypnotiques 4 semaines** : Ne peuvent être prescrits pour une durée supérieure à 4 semaines les médicaments contenant les substances indiquées dans le traitement de l'insomnie.
- **Le clorazepate 20mg gélules TRANXENE 20®** doit être prescrit sur ***ordonnance sécurisée*** pour une durée de 28 jours maximum en toutes lettres ;
- ***Le clonazépam RIVOTRIL® :*** prescription sur ordonnance sécurisée de la forme orale ; prescription réservée aux neurologues et pédiatres, limitée à 12 semaines.
- ***La tianeptine STABLON®,*** un antidépresseur au mécanisme d'action (et à l'action !) mal précisé(s) (et donc à éviter !) : ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 28 jours.

L'arrêté du 9 juillet 2001 limite la durée de prescription par voie orale aux femmes en âge de procréer de tout médicament contenant de **l'isotrétinoïne** à un mois de traitement. La poursuite nécéssite une nouvelle prescription. La prescription est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse dans les 3 jours précédents.

C- PROBLEMES PARTICULIERS

1°) PRESCRIPTION PARTICULIERE HORS AMM

a) Dépassement des doses habituelles

- Le pharmacien doit vérifier que la prescription est conforme avant de délivrer les médicaments.

- Le médecin peut prescrire des doses supérieures à celles admises. Il doit alors confirmer sa prescription en inscrivant : *"Je dis telle dose"*.

b) Prescriptions hors indication de l'AMM (voir texte sur ce sujet dans le lexique)

Le médecin peut prescrire hors AMM, en engageant totalement sa responsabilité, en précisant sur l'ordonnance : *« NR » (non remboursable).* Ce médicament ne sera pas remboursé.

2°) - DOSAGE NON PRECISE

Lorsqu'un médicament est vendu sous une appellation comportant plusieurs dosages, le pharmacien dispense le plus petit dosage en l'absence de précision.

3°) - PREPARATION MAGISTRALE

- La prescription sous forme de préparation magistrale et l'incorporation dans une même préparation de substances vénéneuses appartenant à 4 groupes définis dans l'article L626 du code de la santé publique *est interdite***.** Schématiquement, ces groupes contiennent les substances suivantes : - Groupe 1 : *diurétiques* - Groupe 2 : *psychotropes* (benzodiazépines, barbituriques...) - Groupe 3 : *amphétamines* - Groupe 4 : *hormones thyroïdiennes***.** L'association de ces 4 groupes de médicaments a été, dans le passé, prescrite à des fins amaigrissantes et s'avère dangereuse pour l'organisme.
- Une spécialité pharmaceutique relevant de la réglementation des substances vénéneuses ne peut faire l'objet d'un *déconditionnement* par le pharmacien d'officine en vue de son incorporation dans une préparation magistrale.

4°) MÉDICAMENTS SUBSTITUTIFS DES PHARMACODEPENDANCES AUX OPIACES

- *LA BUPRENORPHINE (Subutex®)*

Les médicaments à base de buprénorphine administrés par voie orale à des doses supérieures à 0,2 mg sont soumis à la *réglementation des stupéfiants* bien que la buprénorphine appartienne à la liste I. La durée de la prescription est de 28 jours, la dispensation est fractionnée en périodes de 7 jours.

- *LA METHADONE (Méthadone®)*

Une circulaire de la Direction Générale de la Santé du 31 Mars 1995 a fixé les conditions de prescription de la méthadone. La prescription initiale est hospitalière et réservée aux médecins des centres de soins aux toxicomanes. L'arrêté du 8/2/2000 réduit la durée de prescription de la spécialité inscrite sur la liste des stupéfiants à 14 jours. La dispensation est fractionnée par périodes de 7 jours sauf si le médecin précise « *délivrance en une seule fois* » ou « *dispensation quotidienne* ».

5°) MÉDICAMENTS A PRESCRIPTION RESTREINTE

La prescription restreinte peut concerner les situations suivantes:

- <u>*médicaments réservé à l'usage hospitalier*</u> : il doit être obligatoirement prescrit, dispensé et utilisé à l'hôpital.
- <u>*médicaments de prescription hospitalière*</u> : ils seront prescrits uniquement par un médecin hospitalier
- <u>*médicament à prescription initiale*</u> *hospitalière et Médicaments à prescription initiale réservée à certains médecins spécialistes :* la *première* prescription est obligatoirement rédigée à *l'hôpital ou par le médecin*

spécialiste. Les ordonnances de renouvellement peuvent être rédigées par le médecin « de ville ». La délivrance du médicament et les ordonnances de renouvellement peuvent être réalisées dans n'importe quelle pharmacie. Pour certains de ces médicaments, il peut y avoir un délai, fixé par l'A.M.M., au bout duquel une nouvelle prescription hospitalière par un neurologue, un psychiatre ou un pédiatre (exemple : prescription annuelle pour le méthylphenidate : Ritaline°)

- *médicaments réservés à certains médecins spécialistes pour toute prescription* : ils sont prescrits uniquement par un médecin spécialiste
- *médicament à surveillance particulière* : pendant toute la durée du traitement, les maladies traitées par un médicament appartenant à cette catégorie doivent faire l'objet de soins particuliers (prise de sang, examens complémentaires, consultations plus fréquentes). Le renouvellement de l'ordonnance est subordonné aux respects des règles de surveillance (ex : isotrétinoïne)

6°) MEDICAMENTS D'EXCEPTION : Le remboursement de ces médicaments par la Caisse d'Assurance Maladie est conditionné par l'adéquation de la prescription aux indications et aux posologies définies dans une fiche d'information thérapeutique. La prescription doit être rédigée sur une ordonnance spéciale attestant du respect des modalités prévues. Les médicaments d'exception peuvent être des médicaments à prescription restreinte. Exemple : Ondansétron : ZOPHREN® dans le traitement et la prévention des nausées induites par chimiothérapie…

LES 11 QUESTIONS A SE POSER AVANT DE PRESCRIRE

D'après le Professeur Andrew HERXHEIMER
Clinical Pharmacology, University of London

1°) Nécessité : Le médicament est-il vraiment nécessaire ? Que se passerait-il si on ne le prescrivait pas ? Quel est son SMR ?

2°) Classification : A quelles familles (chimique, pharmacologique, thérapeutique), appartient-il ?

3°) Objectifs : Quel est l'objectif visé avec ce médicament ? Quel trouble fonctionnel sera corrigé ou quel symptôme sera supprimé ? Quand les effets du médicament commenceront-ils à se manifester ?

4°) Surveillance : Sur quels critères sera appréciée l'efficacité du médicament ? Comment dépister l'apparition d'effets indésirables ? Quand et par qui cette surveillance doit-elle être assurée ?

5°) Administration : Par quelle voie, à quelle dose, à quel rythme et à quel moment le médicament doit-il être administré, et pourquoi ? Quelle est la posologie maximale (par dose et par jour) envisageable si la réponse au médicament est insuffisante ?

6°) Alternatives : Quels sont les autres médicaments pouvant être utilisés à la place de celui envisagé ? Ces médicaments diffèrent-ils en efficacité ou en sécurité ? Leurs prix sont-ils différents ? Quelle est son ASMR ?

7°) Durée : Quelle est la durée prévisible du médicament et sur quels critères sera prise la décision de l'arrêter ?

8°) Effets indésirables : Quels effets indésirables (notamment « graves ») peuvent survenir ? Le risque est-il acceptable ? Quelle est approximativement leur fréquence ? Comment peuvent-ils être évités et traités s'ils surviennent ?

9°) Pharmacocinétique : Le médicament est-il bien absorbé par le tube digestif ? Comment est-il éliminé ? L'état pathologique du sujet perturbe-t-il la pharmacocinétique et les effets du médicament ? Si oui, quelles en sont les conséquences sur la posologie ?

10°) Interactions : Existe-t-il des médicaments, des aliments ou des activités dont le malade doit s'abstenir pendant qu'il prend le médicament ? Existe-t-il un risque d'interaction avec certaines isoenzymes du Cytochrome P 450 ?

11°) Réactions du malade : Que pense le malade du médicament ? Qu'est ce qu'on lui en a dit, et qu'est ce qu'il en a retenu ? A-t-il besoin d'autres renseignements ? Prendra-t-il son médicament ? Comment vais-je vérifier son adhérence (compliance) à ce médicament ?

Déclaration de l'ISDB sur le Progrès Thérapeutique dans le domaine des médicaments

Paris 15-16 November 2001

La réunion à eu lieu à la *revue Prescrire*, 83, boulevard Voltaire, 75011 Paris.
Elle a été financée par l'International Society of Drug Bulletins et des membres de l'ISDB.

SOMMAIRE

I Objet et contexte 1

II Identifier les progrès thérapeutiques 2

Efficacité

Effets indésirables

Modalités de traitement

III Obstacles à l'émergence des progrès thérapeutiques .. 3

Autorités sanitaires et responsables d'agences du médicament

Institutions consacrées à la santé

Chercheurs

Industrie pharmaceutique

IV Obstacles à la reconnaissance des progrès thérapeutiques par les professionnels de santé et par le public 4

V Propositions 6

Pour identifier les progrès thérapeutiques

Pour les autorités sanitaires et les agences du médicament

Pour les gouvernements et les organisations internationales

Pour les professionnels de santé et le public

Annexe I 9

À propos du terme "consommateur"

Annexe II 9

La fixation du prix des médicaments

CONTRIBUTIONS

Les participants et relecteurs ci-dessous ont contribué aux versions successives de la Déclaration de l'ISDB sur le Progrès Thérapeutique, dont l'élaboration s'est étalée sur plusieurs mois.

MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

- Danielle Bardelay, *La revue Prescrire* (ISDB), France
- Wolfgang Becker-Brüser, *Arznei-Telegramm* (ISDB), Allemagne
- Hirokuni Beppu, *The Informed Prescriber* (ISDB), Japon
- Pierre Chirac, *Médecins Sans Frontières*, France
- Joe Collier, *Drug and Therapeutics Bulletin* (ISDB), Royaume-Uni
- Gita Fernando, *Sri Lanka Prescriber* (ISDB), Sri Lanka
- Maria Font, *Dialogo sui Farmaci* (ISDB), Italie
- Rokuro Hama, *Kusuri-no-check* (ISDB), Japon
- Andrew Herxheimer, *DIPEx*, Royaume-Uni
- Christophe Kopp, *Prescrire International* (ISDB), France
- Ksenija Makar-Ausperger, *Pharmaca Drug Bulletin* (ISDB), Croatie
- Gilles Mignot, *La revue Prescrire* (ISDB), France
- José Recalde, *Boletín Terapéutico Andaluz* (ISDB), Espagne
- Keiko Sakaguchi, *Kusuri-no-Check* (ISDB), Japon
- Andrea Tarr, *Drug and Therapeutics Bulletin* (ISDB), Royaume-Uni
- Gianni Tognoni, *Informazioni sui Farmaci* et *Ricerca & Pratica* (ISDB), Italie
- Bruno Toussaint, *La revue Prescrire* (ISDB), France
- Élisabeth Veyriac, *La revue Prescrire* (ISDB), France
- Bozidar Vrhovac, *Pharmaca Drug Bulletin* (ISDB), Croatie

RELECTURE CRITIQUE

Gilles Bardelay, *La revue Prescrire, France*
Paul Blake, *Martindale The Complete Drug Reference, Royaume-Uni*
Marc Bogaert, *Folia Pharmacotherapeutica, Belgique*
Isabelle Breton, *La revue Prescrire, France*
Jules Desmeules, *Pharma-Flash, Suisse*
Silvio Garattini, *Mario Negri Institute, Italie*
Ellen 't Hoen, *Médecins sans Frontières, Pays-Bas*
Mohan Joshi, *Drugs and Therapeutics Letter, Népal*
Jacques Juillard, *La revue Prescrire, France*
Marc Legrelle, *La revue Prescrire, France*
Joel Lexchin, *Health Action International, Canada*
Dinesh Mehta, *British National Formulary, Royaume-Uni*
Jean Louis Montastruc, *Université de Toulouse, France*
Jean-Pierre Noiry, *La revue Prescrire, France*
Jörg Schaaber, *Pharma-Brief, Allemagne*
Molly Thomas, *Rational Drugs, Inde*

Traduction en français : Jean Doubovetzky et Christophe Kopp (la *revue Prescrire*).
Financement : L'ensemble des travaux de préparation et la réunion à Paris ont été financés exclusivement par les revues de l'ISDB.

Déclaration de l'ISDB sur le Progrès Thérapeutique dans le domaine des médicaments

L'ISDB (International Society of Drug Bulletins) encourage la publication d'une information indépendante de qualité sur les médicaments et les thérapeutiques, à usage des professionnels de santé et du public, dans le monde entier.

L'ISDB a réuni un groupe de travail pour préciser ce qui constitue un véritable progrès thérapeutique, de son point de vue et du point de vue des patients. Ce groupe de travail s'est réuni à Paris (France), les 15 et 16 novembre 2001, et l'ISDB a rendu publique la présente déclaration.

I Objet et contexte

La présente déclaration trouve principalement son origine dans les pratiques de l'industrie pharmaceutique et des instances de régulation du médicament (agences du médicament, etc.) qui brouillent la distinction entre les véritables progrès thérapeutiques et les simples nouveautés.

L'"innovation" est une question centrale pour tous ceux qui sont concernés par les traitements médicamenteux : le public, les professionnels de santé et ceux qui les informent, les autorités sanitaires et les agences du médicament, les organismes d'assurance maladie et l'industrie pharmaceutique. Parmi eux, les professionnels de santé jouent un rôle clé en s'assurant de la valeur des nouveaux traitements médicamenteux, et en prenant la décision de les prescrire et celle de les dispenser. Leur savoir-faire doit cependant s'appuyer sur une information indépendante. Les patients et le public (Annexe I, page 9) se reposent sur les professionnels de santé pour s'assurer que leurs intérêts sont défendus au mieux.

L'industrie pharmaceutique veut donner l'impression que les traitements innovants (*) sont tellement nombreux et importants qu'il est impératif d'en accélérer le développement et le processus d'enregistrement, afin que les patients y aient rapidement accès. Cependant, les professionnels de santé qui travaillent pour des revues thérapeutiques indépendantes ont montré que cette impression est trompeuse. Certaines revues de l'ISDB évaluent en effet de manière critique les données relatives à tous les médicaments nouvellement commercialisés : leurs conclusions permettent de savoir si ces nouveautés élargissent les moyens thérapeutiques disponibles (médicamenteux ou non), et jusqu'à quel point. Globalement, seul un faible pourcentage des médicaments nouvellement autorisés chaque année apportent un réel avantage aux patients, par comparaison avec ce qui existe déjà.

La Déclaration de l'ISDB sur le Progrès thérapeutique met au premier rang les besoins des patients et des professionnels de santé, et vise à définir le progrès thérapeutique en termes d'avantages comparatifs. Les besoins des patients comprennent à la fois leurs besoins individuels et les besoins collectifs de la population.

Le terme "innovation" recouvre trois concepts :

- le concept commercial désigne n'importe quel *produit nouvellement commercialisé* : nouvelles substances, y compris les "me-too" (**), nouvelles indications, nouvelles formes galéniques et nouvelles méthodes de traitement ;
- le concept technologique se rapporte aux *innovations industrielles*, telles l'utilisation des

*- L'expression "traitement innovant" signifie ici une innovation concernant les substances médicamenteuses (y compris les médecines traditionnelles), leurs différentes formes galéniques et indications, qu'il s'agisse de traitements curatif ou préventif.
**- NDT (note des traducteurs) : "me-too", en anglais pour "moi aussi", désigne une substance développée pour pénétrer un créneau commercial déjà occupé par une spécialité à base d'une substance voisine, sans apporter de bénéfice nouveau ; la firme pharmaceutique voulant simplement "elle aussi" une part du marché.

biotechniques, ou l'introduction d'un nouveau système d'administration pour un médicament (patch, spray, etc.), ou la sélection d'un isomère ou d'un métabolite ;
- le concept de *progrès thérapeutique* prend en compte les nouveaux traitements qui apportent un bénéfice aux patients par comparaison avec les traitements déjà existants.

Il est dans l'intérêt de l'industrie pharmaceutique de brouiller la distinction entre ces trois concepts. Et au nom de ses prétendues "innovations", l'industrie pharmaceutique dicte sa politique aux agences du médicament, tout en bombardant de publicités les professionnels de santé et le public. Les autorités sanitaires, les organismes qui prennent financièrement en charge les médicaments et les agences du médicament devraient agir dans l'intérêt supérieur du public, et rejeter la prétention des industriels à faire passer toute nouveauté comme étant toujours un progrès thérapeutique.

II Identifier les progrès thérapeutiques

Lorsqu'on cherche à savoir si un nouveau médicament représente un progrès thérapeutique, il est essentiel de considérer son efficacité, ses effets indésirables et sa contribution à l'amélioration des modalités de traitement. Efficacité, effets indésirables et modalités de traitement sont liés : ces éléments doivent être examinés en même temps, et être réévalués au fur et à mesure qu'apparaissent de nouvelles données. L'évaluation continue des anciennes substances est essentielle : elle permet d'éliminer les médicaments qui ne présentent plus d'intérêt, et d'identifier de nouvelles manières ou de meilleures manières d'utiliser les médicaments déjà sur le marché. Un progrès thérapeutique ne devrait pas être considéré isolément, mais en lien avec les problèmes de coût et de qualité pharmaceutique (lire Annexe II, page 9).

1. Efficacité

L'efficacité concerne les performances attendues d'un médicament (par exemple un effet antidouleur ou un effet contraceptif). Lorsqu'on la considère comme un des critères du progrès thérapeutique, l'efficacité doit être évaluée en pratique clinique quotidienne [*NDT : "effectiveness" des anglo-saxons*], et non seulement dans le cadre des essais cliniques [*"efficacy"*].

Les essais comparatifs sont considérés comme la méthode de référence pour établir l'efficacité des médicaments. Malheureusement, ceux contenus dans les dossiers d'évaluation des nouveaux médicaments sont souvent inadéquats, soit du fait de leur conception, soit du fait de leur réalisation, et amènent à des conclusions douteuses ou non pertinentes. Les points suivants sont particulièrement préoccupants.

a) Dans certains essais, le nouveau médicament n'est pas comparé au traitement le plus performant. Ces essais exposent les patients à un niveau de soins insuffisant. Et en outre, ils ont toutes les chances d'aboutir à des résultats biaisés en faveur du nouveau médicament. Des essais comparatifs contre placebo sont même parfois effectués alors qu'il existe un traitement au rapport bénéfices/risques favorable. Ces cas extrêmes sont absolument inacceptables.
b) Certains essais utilisent des critères de jugement qui ne sont pas de nature à emporter la conviction, qui ne sont pas cliniquement pertinents, qui sont méthodologiquement peu fiables, ou qui exposent au risque d'une interprétation trompeuse de la significativité statistique (par exemple, des critères de jugement inter-médiaires ou des critères définis a posteriori, des échelles d'évaluation et des mesures cliniquement non validées dans l'affection ou la population de patients concernées, des combinaisons de critères de jugement de pertinence inégale).
c) Certains essais sont menés dans des populations et/ou dans des contextes qui ne représentent pas ceux où sera utilisé le nouveau traitement.
d) Les essais dits de non-infériorité, ou d'équivalence, représentent une large proportion des essais cliniques menés sous l'égide des industriels. Très controversés, ils sont particulièrement préoccupants. La réalisation de ces essais, qui ne sont souvent conçus que pour répondre à des exigences réglementaires, pose à l'évidence des problèmes éthiques : on trompe les patients inclus dans ces essais en leur faisant espérer une amélioration des

soins ; la recherche ne vise pas à répondre à des besoins réels, mais se plie au plan de développement marketing de la firme.

2. Effets indésirables

Les nouveaux médicaments sont généralement autorisés sur la base d'études testant leur efficacité, les données relatives aux effets indésirables étant considérées comme secondaires.

On doit considérer les effets indésirables fréquents, mais aussi ceux qui sont rares mais graves. Au moment de la mise sur le marché d'un nouveau médicament, il faut rester prudent devant un profil d'effets indésirables apparemment acceptable, car les effets rares ne pourront être connus que lorsqu'une population suffisamment importante aura été exposée au médicament.

Les études de toxicité dites précliniques sont rarement publiées, et demeurent souvent inaccessibles. Des études animales ont parfois été menées, mais bien souvent, personne ne peut le savoir. Or toutes ces données sont nécessaires pour une évaluation indépendante de la sécurité d'emploi.

Nombre d'agences du médicament et d'organismes de pharmacovigilance ne publient aucune information concernant les effets indésirables des médicaments, ou très peu, que ce soit pour les professionnels de santé ou pour le public.

3. Modalités de traitement

Cet aspect comprend la commodité d'emploi des médicaments et des dispositifs qui les accompagnent, ainsi que la fiabilité du conditionnement. Si elle aboutit à un meilleur suivi du traitement prescrit, une amélioration dans ce domaine peut être un progrès en soi. Mais il convient de rester prudent devant la mise en exergue d'une amélioration de l'observance ou de la facilité d'emploi qui ne s'appuie sur aucune donnée pertinente.

L'observance d'un traitement dépend du caractère pratique du schéma d'administration pour les patients et pour les professionnels de santé, de la durée du traitement, des conditions de stockage (notamment sous les climats chauds), ainsi que de la qualité et de la sécurité du conditionnement. Elle dépend aussi de l'information destinée aux patients et de la commodité d'utilisation du conditionnement.

Mais une amélioration de la commodité d'utilisation peut représenter un danger si elle augmente les risques d'effets indésirables.

III Obstacles à l'émergence des progrès thérapeutiques

Toutes les parties concernées par la recherche et le développement des nouveaux traitements partagent la responsabilité de susciter et de façonner le progrès thérapeutique.

1- Autorités sanitaires et responsables d'agences du médicament

Le manque de transparence et de contrôle démocratique des agences du médicament entrave la prise en compte des besoins du public, tout comme la part que représentent les redevances versées par les industriels lors des demandes d'autorisation de mise sur le marché dans le budget des agences du médicament (souvent plus de 50 %). En situation de prestataires de service, les agences du médicament nationales et internationales entrent de plus en plus en compétition pour obtenir ces redevances. Ce qui peut conduire certaines agences à être moins exigeantes vis-à-vis des industriels. En outre, les standards de travail de ces agences et leur cadre légal varient d'un pays à l'autre. Lorsque des accords de reconnaissance mutuelle existent, une firme pharmaceutique est libre de retirer un dossier à une agence du médicament ayant détecté un problème, pour le soumettre à une autre agence plus laxiste.

Il est courant de mesurer la performance d'une agence du médicament au nombre d'autorisations de mise sur le marché accordées et à la rapidité des procédures, mais pas à la qualité de ses décisions. Cette qualité est insuffisante lorsque, au moment d'autoriser un nouveau médicament insuffisamment évalué, les agences sont incapables d'imposer aux industriels la réalisation d'études complémentaires concernant l'efficacité ou les effets indésirables. Un tel laxisme est inac-

ceptable, même pour des médicaments visant à traiter des affections potentiellement mortelles.

Les industriels font pression sur les agences du médicament pour accélérer les autorisations de mise sur le marché en réponse aux exigences liées à l'harmonisation réglementaire internationale. Ce qui empêche la reconnaissance des véritables progrès thérapeutiques.

La qualité et la pertinence des données cliniques exigées pour une demande d'autorisation de mise sur le marché sont inappropriées. Les autorités sanitaires et le législateur ont galvaudé le concept d'"innovation". En Europe, l'exigence d'un « *intérêt thérapeutique significatif* » de la directive 87/22/EEC du Conseil européen de 1986 n'a pas été reprise dans le règlement 2309/93 du Conseil européen de 1993.

2- Institutions consacrées à la santé

Le financement de la recherche et du développement des médicaments par les organismes publics, les fournisseurs de soins et les systèmes d'assurance maladie a diminué au fil des années. Autrement dit, les essais ne présentant pas d'intérêt pour les industriels ne sont pas financés de manière suffisante : traitements non médicamenteux (chirurgie, kinésithérapie, médecines alternatives) ; comparaisons entre multiples médicaments ; comparaisons avec des médicaments qui ne sont plus brevetés ; essais concernant des traitements d'affections chroniques ou terminales qui ne sont pas commercialement attractives mais représentent une charge importante pour le système de soins ; essais concernant des médicaments orphelins et des maladies délaissées.

3- Chercheurs

En raison d'un financement public insuffisant, et de la pression irrésistible (et économiquement attirante) des projets de recherche financés par l'industrie, le monde universitaire n'a plus guère d'influence sur le choix des priorités de recherche en matière de progrès thérapeutiques.

Les études à court terme, à des fins de publication, ont pris le pas sur l'évaluation en thérapeutique des découvertes prometteuses issues des phases pilote de recherche.

Les praticiens qui s'occupent des besoins de la majorité des patients atteints d'affections chroniques et complexes (souvent peu intéressantes pour l'industrie) n'ont que rarement l'occasion de jouer un rôle dans la production des nouveaux savoirs concernant les stratégies de traitement et de prévention (qui ne reposent pas seulement sur des médicaments).

Les institutions du domaine de la santé n'envisagent pas l'évaluation de l'utilité des "innovations" comme un investissement productif pour le système de soins.

À quelques exceptions près, importantes mais marginales, les patients ne jouent qu'un rôle très limité dans le développement, la conduite active ou le suivi des essais cliniques comparant des traitements médicamenteux et non médicamenteux dans les domaines où cela se justifie.

4- Industrie pharmaceutique

Dans la mesure où l'industrie pharmaceutique domine la recherche thérapeutique, celle-ci est focalisée sur les médicaments, et subordonnée aux stratégies marketing des firmes et non aux besoins réels des patients. En outre, une grande partie de la recherche industrielle vise à capter des parts de marché pour des affections que l'on sait déjà traiter correctement. Fortes de leur quasi monopole sur la recherche, les firmes pharmaceutiques en viennent à penser qu'il est normal qu'elles contrôlent totalement les résultats des essais cliniques et qu'elles en soient propriétaires.

Il faut insister sur les dangers que représente cette manipulation directe ou indirecte de l'information s'agissant des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché. La situation actuelle menace l'indépendance de la recherche clinique et la notion même de "médecine fondée sur les niveaux de preuves". En effet, l'évaluation des bénéfices et des risques des médicaments, ainsi que l'élaboration des recommandations pour la pratique se fondent alors sur des informations biaisées.

IV Obstacles à la reconnaissance des progrès thérapeutiques par les professionnels de santé et par le public

La qualité de l'information sur les nouveaux traitements médicamenteux dépend de l'équilibre des pouvoirs entre les acteurs concernés : le public ; les professionnels de santé et ceux qui leur fournissent l'information ; les autorités sanitaires et les agences du médicament ; les organismes d'assurance maladie ; et les firmes pharmaceutiques.

a) L'information sur les nouveaux médicaments provient essentiellement de l'industrie pharmaceutique, qui investit lourdement dans la promotion de ses nouveautés. La propagande industrielle vise à brouiller la distinction entre nouveauté commerciale, innovation technologique et progrès thérapeutique, ce qui con-duit les professionnels de santé et le public à succomber à la tactique du marketing et aux allégations des visiteurs médicaux et de la publicité.
En banalisant ou en dissimulant les résultats d'essais qui ne collent pas à leur stratégie marketing, et en ne réalisant pas les études post-commercialisation réclamées par les agences du médicament, les firmes pharmaceutiques trompent les professionnels de santé et le public. De plus, elles les empêchent d'identifier rapidement les réels progrès thérapeutiques. Un tel comportement est en contradiction avec la Déclaration d'Helsinki de l'an 2000, dont l'article 16 stipule : *« Le plan de toutes les études doit être accessible »*. Et qui ajoute dans son article 27 : *« Les résultats négatifs aussi bien que les résultats positifs doivent être publiés ou rendus accessibles au public »*.

b) La pression des firmes pharmaceutiques sur les gouvernements peut avoir un impact important. Au Royaume-Uni par exemple, lorsque le National Institute for Clinical Excellence (NICE) a rendu un avis défavorable sur le *zanamivir* (avis qui a malheureusement été totalement transformé par la suite), le fabricant a multiplié les menaces, y compris celle de déménager ses unités de recherche et développement. En tant que source de revenus d'exportations et d'impôts pour les gouvernements, l'industrie pharmaceutique a les moyens de peser sur les décisions officielles concernant les nouveaux médicaments.

c) Les agences du médicament maintiennent un secret excessif sur leurs processus de décision, et ne permettent pas aux professionnels de santé et au public d'accéder rapidement aux informations pertinentes, en partie en raison d'une interprétation restrictive des impératifs de confidentialité.

d) La publication et l'accès aux informations sur les nouveaux médicaments se heurtent à plusieurs obstacles.
Il a été montré que la clause de confidentialité qui interdit aux investigateurs de publier les résultats d'un essai sans l'accord de son financeur est une cause de biais de publication et une atteinte à l'objectivité de l'information.
De nombreux supports d'information, ainsi que de nombreux organismes de formation continue dépendent financièrement de ressources provenant de la publicité pour des médicaments, ce qui fait obstacle à l'objectivité de l'information.
Les associations professionnelles sont rarement prêtes à engager les fonds nécessaires à la production d'une information véritablement indépendante. Il faut également dénoncer les leaders d'opinion qui participent au lancement des nouveaux médicaments moyennant des contreparties financières de la part des firmes.
Les journalistes grand public et les agences de presse sont souvent partie prenante des campagnes de promotion des industriels, dans la mesure où ils reçoivent une information biaisée et où ils manquent d'indépendance.
La disparition de facto de l'interdiction de la publicité pour les médicaments de prescription en direction du grand public, qui se déguise parfois en campagnes d'information sur les maladies, fournit au public une information biaisée.
Les associations de patients sont de plus en plus une source d'information sur les médicaments et les traitements. Mais leur faiblesse et leur dépendance vis-à-vis des subventions des industriels sont inquiétantes.

Déclaration de l'ISDB sur le Progrès Thérapeutique dans le domaine des médicaments

V Propositions

Préambule

Les acteurs qui définissent et font respecter la réglementation concernant le développement et la mise sur le marché des médicaments se trouvent presque tous dans les pays riches.

Les problèmes que nous avons énumérés jusqu'ici sont particulièrement aigus dans les pays pauvres, qui doivent absolument faire passer les besoins des patients et des populations avant les intérêts commerciaux de l'industrie pharmaceutique.

On constate une aggravation des inégalités quand les véritables progrès thérapeutiques sont inaccessibles pour des raisons économiques ou logistiques. Et du fait de la pression commerciale, les fausses innovations mettent en péril les structures de santé publique déjà fragiles dans ces pays pauvres.

On a beaucoup parlé récemment du problème des brevets et de leurs contraintes, mais il ne doit pas être considéré isolément. Le concept de médicament essentiel et les politiques de santé qui en dépendent doivent être élargies et renforcées pour couvrir tous les progrès dans le traitement des affections anciennes aussi bien que des maladies émergentes.

Les propositions générales qui suivent ont donc une signification toute particulière pour les pays pauvres.

1- Pour identifier les progrès thérapeutiques

Efficacité

L'efficacité d'un nouveau médicament doit être évaluée en fonction de la mortalité globale (chaque fois que c'est pertinent), de la morbidité, et de la qualité de vie appréciée du point de vue du patient. Les traitements destinés aux affections chroniques supposent des essais à long terme. Des essais testant la supériorité d'un traitement sur un autre sont nécessaires lorsqu'un traitement correctement évalué existe déjà. Ces exigences sont conformes à la dernière version de la Déclaration d'Helsinki (octobre 2000) (***), qui souligne : « *Les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage* » (article 29).

Effets indésirables

Un nouveau médicament peut représenter un progrès thérapeutique s'il offre une meilleure sécurité d'emploi que les traitements existants, à condition que les données de pharmacovigilance à court, moyen et long termes soient prises en compte. Toutes les informations sur les effets indésirables des médicaments, y compris les données de pharmacovigilance, devraient être rendues publiques à partir de la date de première commercialisation.

Pour qu'un nouveau médicament soit accepté comme un progrès thérapeutique sur la base d'une meilleure sécurité d'emploi, plusieurs années de pharmacovigilance active sont nécessaires.

Les éléments suivants sont indispensables :

- des études de pharmacovigilance bien conçues, telles que des études cas-témoin et de vastes études de suivi, dans le but de fournir une description claire du profil d'effets indésirables, comprenant les interactions médicamenteuses et les effets indésirables dans les groupes à haut risque, tels les personnes âgées, les enfants, les femmes enceintes ou les patients atteints d'insuffisance rénale ;

- des essais comparatifs randomisés de grandes dimensions et à long terme, dont le critère de jugement soit la mortalité globale, pour évaluer les effets indésirables des traitements préventifs (antihypertenseurs ou hypolipidémiants par exemple).

Les substances qui nécessitent une surveillance étroite devraient être inscrites sur une liste internationale mentionnant leur année de première commercialisation. Cette liste devrait être accessible dans le monde entier, aux professionnels de santé comme aux patients. Dans chaque pays, il devrait exister une liste de substances à surveiller en priorité, comme il en existe dans certains pays. Les substances de cette liste devraient être identifiées comme telles sur l'étiquetage de leur conditionnement et sur la notice d'information du patient.

Le rapport bénéfices/ risques d'un nouveau médicament devrait être réévalué au moins tous les 5 ans en fonction des nouvelles données.

Modalités de traitement

Avant commercialisation, des études devraient être menées pour évaluer les modalités de traitement, le bon suivi de la posologie, et la bonne compréhension de la notice d'information. La réglementation sur les médicaments devrait inclure cette exigence aussi rapidement que possible.

2 – Pour les autorités sanitaires et les agences du médicament

a- Les agences du médicament doivent se rappeler qu'elles sont d'abord au service du public et non de l'industrie pharmaceutique : leur responsabilité vis-à-vis de la santé publique devrait passer avant leur souci de servir les intérêts de l'industrie. L'Agence européenne du médicament devrait être rattachée à la Direction générale "Santé et protection des consommateurs", et non à la Direction générale "Entreprise" de la Commission européenne.

b- Les responsables des politiques de santé devraient prendre l'initiative d'améliorer le cadre légal de la santé publique afin que les agences du médicament facilitent l'accès des professionnels de santé et du public à l'information pertinente. Les agences du médicament devraient rendre accessibles aux professionnels de santé et au public un registre des essais cliniques soumis à l'appui des demandes d'autorisation de mise sur le marché. Ce registre devrait comprendre tous les essais, terminés ou non, ainsi que leurs protocoles.

c- Les décisions des agences du médicament devraient être renforcées par la nomination de représentants (indépendants de l'industrie) du public et des professionnels de santé dans leurs instances dirigeantes.

d- Toutes les agences du médicament devraient publier tous les ans un rapport sur la manière dont les conflits d'intérêts ont été traités.

e- Les agences du médicament devraient publier les données d'évaluations comparatives, afin que les professionnels de santé et le public puissent distinguer les médicaments utiles des faux-semblants commerciaux.

f- Lorsqu'une firme pharmaceutique retire une demande d'autorisation de mise sur le marché à la suite d'un problème soulevé par une agence du médicament, la communauté internationale devrait être informée, et cette information devrait obligatoirement être déclarée par la firme lors de toute demande d'autorisation de mise sur le marché auprès d'une autre agence.

g- L'effet attendu d'un nouveau médicament sur la santé devrait non seulement être pris en compte pour octroyer l'autorisation de mise sur le marché, mais il devrait aussi apparaître explicitement sur les documents d'information approuvés par l'agence du médicament : les résumés des caractéristiques des produits destinés aux professionnels de santé, comme les notices destinées aux patients.

h- Les agences du médicament devraient améliorer la surveillance des nouveaux médicaments après leur commercialisation.

3 – Pour les gouvernements et les organisations internationales

Les organisations internationales et les gouvernements devraient allouer une part des budgets de soins et de recherche à des essais cliniques de grandes dimensions répondant aux besoins de santé de la population et concernant des traitements médicamenteux ou non. Ces priorités de la recherche clinique devraient être définies notamment par les professionnels de santé et le public. Des financements à la hauteur des besoins devraient être dégagés pour des essais sans intérêt pour l'industrie : médicaments non brevetables ; traitements non médicamenteux ; comparaisons entre plusieurs médicaments ; recherches sur la prise en charge d'affections chroniques ou terminales sans intérêt commercial ; médicaments orphelins et maladies négligées.

Les financements publics devraient être garantis sur plusieurs années, et à une hauteur suffisante pour rétablir l'équilibre entre la recherche commanditée par l'industrie et la recherche consacrée aux besoins de la santé publique.

4 – Pour les professionnels de santé et le public

a) Aux niveaux national et international, les professionnels de santé et les organisations de patients devraient identifier les besoins de recherche correspondant à des maladies en attente de progrès thérapeutiques.

b) Les patients devraient être partie prenante de la conception des essais, en particulier en ce qui concerne le choix des critères de jugement et des mesures de résultats (par exemple qualité de vie, pénibilité des soins), ainsi que l'information des participants. Les protocoles d'essais devraient spécifier la manière dont les participants sont informés du déroulement et des résultats des essais.

c) Les professionnels de santé devraient être en mesure de comparer les nouveaux traitements à ceux qui existent déjà, afin d'identifier de manière fiable les progrès thérapeutiques. Ils devraient être formés à l'utilisation des concepts fondamentaux de la "médecine fondée sur les preuves" (synthèses méthodiques, niveaux de preuve, pertinence des critères de jugement), ainsi qu'aux concepts des rapports bénéfices/risques et coût/bénéfices. Quand ils prescrivent ou dispensent un traitement nouvellement commercialisé, les professionnels de santé devraient disposer de toutes les informations permettant d'en expliquer les avantages et les inconvénients par comparaison avec les traitements de référence, afin que les patients puissent faire un choix informé et comprennent que tout effet inattendu ou indésirable doit être signalé.

d) L'utilisation des sources indépendantes d'information comparative sur les médicaments doit être fortement encouragée. La formation initiale et continue sur les médicaments doit demeurer indépendante de l'industrie pharmaceutique.

e) Les comités d'éthique ne devraient pas approuver d'essai s'il n'est pas précisé par écrit que tous les résultats seront rendus publics dès l'autorisation de mise sur le marché du médicament.

f) Les professionnels de santé devraient admettre qu'il est de leur responsabilité de donner un avis impartial et informé aux organismes officiels et aux médias, et reconnaître publiquement les limites de leurs connaissances.

g) Les journalistes, les rédacteurs et les responsables de publications devraient être encouragés à vérifier leurs sources auprès d'experts indépendants et informés, pour éviter de devenir, à leur insu, les complices des campagnes de promotion des médicaments. Ce point est particulièrement d'actualité en raison de la pression actuellement exercée par l'industrie pharmaceutique pour obtenir l'arrêt de l'interdiction de la publicité auprès des "consommateurs" pour les médicaments de prescription.

ANNEXE I

À propos du terme "consommateur"

Les publications médicales utilisent de plus en plus le terme de consommateur à la place de ceux de "malade" ou de "patient". En réalité, un consommateur est « une personne qui achète des biens ou des services pour la satisfaction de ses besoins personnels » (Dictionnaire Collins). Le terme consommateur est donc bien plus qu'un euphémisme ou une atténuation du mot "malade". En effet, son utilisation tend à nier le rôle des médecins, des pharmaciens et de la relation entre les patients et les professionnels de santé. Le terme consommateur suppose que le malade est informé de manière indépendante et fiable, et qu'il peut faire un choix parmi les médicaments en vente pour traiter n'importe lequel de ses problèmes de santé : c'est rarement le cas.

La connotation commerciale du mot consommateur est évidente. Il insiste implicitement, et parfois à tort, sur le rôle des traitements médicamenteux, et tend à faire oublier les options de traitement non médicamenteuses (chirurgie, surveillance attentive, psychothérapie, etc.). Ceux qui y ont intérêt préfèrent le terme consommateur parce qu'il est en phase avec les concepts de publicité directe au grand public, de commerce électronique des médicaments et de stratégie industrielle de contournement des professionnels de santé, ces derniers étant perçus comme des freins à l'expansion du marché du médicament.

Informer les malades et le public, et en faire des partenaires engagés dans les soins de santé est un objectif louable. Mais le terme consommateur devrait être évité dans la description de la relation entre les patients et les médicaments. Selon les cas, il devrait être remplacé par "le public", "les malades" ou "les patients" (notamment pour ceux qui prennent un traitement prophylactique, par exemple pendant la grossesse ou pour prévenir le paludisme, et qui ne sont pas "malades").

ANNEXE II

La fixation du prix des médicaments

Que ce soit dans les pays riches ou les pays pauvres, l'accès aux progrès thérapeutiques dépend de la capacité financière de se procurer les médicaments et de la qualité des systèmes de dispensation.

Lorsqu'il est trop onéreux pour que les populations concernées en bénéficient, le progrès thérapeutique demeure illusoire, puisque l'amélioration de la santé qu'on peut en attendre ne se concrétise pas.

Le coût prétendument croissant de la recherche et du développement des nouveaux médicaments sert depuis longtemps d'excuse à l'augmentation des prix des médicaments réclamée par les industriels. Mais le prix d'un médicament n'est pas tant lié aux coûts de la recherche et du développement ou aux progrès thérapeutiques (voir le prix élevé des médicaments "me-too") qu'aux coûts croissants de leur promotion et au laisser-faire des décideurs de santé publique et des organismes d'assurance maladie, acheteurs de médicaments.

Les décideurs nationaux de santé publique et les organismes d'assurance maladie devraient assurer la transparence de la fixation du prix des médicaments et des coûts de recherche et développement. Ils devraient résister aux pressions des firmes pharmaceutiques qui veulent fixer le prix international des médicaments au niveau maximum acceptable pour les pays riches. Le prix est un obstacle majeur du passage de l'efficacité telle qu'évaluée dans les essais cliniques à un progrès thérapeutique qui bénéficie réellement aux malades et au public.

L'International Society of Drug Bulletins (ISDB)

L'International Society of Drug Bulletins (ISDB) est un réseau international de bulletins sur le médicament et la thérapeutique indépendants de l'industrie pharmaceutique. La société fut fondée en 1986 à l'initiative de plusieurs bulletins d'Europe, d'Asie et d'Amérique centrale, et avec le soutien initial du bureau européen de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Le refus de tout financement par l'industrie pharmaceutique : un choix déterminant.

Informer les professionnels de santé de façon régulière sur les médicaments et la thérapeutique en ayant comme souci principal l'intérêt du malade, aider le médecin et le pharmacien à trier les nouveautés utiles, comparer les nouveaux médicaments à ceux qui existent déjà et aux autres moyens non médicamenteux, tout cela n'est possible qu'à condition d'être libre de toute influence de l'industrie pharmaceutique.

Les bulletins indépendants de l'industrie ont donc des besoins et des objectifs spécifiques que n'ont pas les rédacteurs et les éditeurs d'autres publications soutenus en grande partie par la publicité pharmaceutique. Ils ont des modes de financement différents, des méthodes documentaires et rédactionnelles originales, et une stratégie pédagogique à long terme.

L'ISDB est ainsi née de la rencontre de bulletins ayant des préoccupations communes dans un contexte d'internationalisation réglementaire et commerciale du médicament.

Faciliter la coopération entre les bulletins.

Un des premiers objectifs de l'ISDB est de faciliter la coopération entre rédacteurs de bulletins indépendants. Cette coopération prend plusieurs formes. Elle va de l'échange d'information sur le médicament à la création de réseaux régionaux comme celui des bulletins européens.

Les bulletins ISDB participent à des initiatives internationales en faveur de l'accès à l'information sur le médicament. Ainsi, un groupe de bulletins européens observe depuis plusieurs années les performances de l'Agence européenne du médicament en matière d'information (EMEA).

Un autre objectif est d'encourager et d'aider des rédacteurs ayant la même volonté d'indépendance à créer un bulletin dans leur pays. Dans cet esprit, l'ISDB organise des séminaires et ateliers de travail où les rédacteurs de bulletins établis partagent leur savoir-faire avec des rédacteurs de bulletins débutants ou en gestation. Ce savoir-faire concerne tout ce qui fait la spécificité des bulletins indépendants de l'industrie, c'est-à-dire autant les aspects rédactionnels, organisationnels que financiers. De telles rencontres ont eu lieu en Algérie, en Hongrie, en Italie, au Japon, aux Philippines, en Espagne, en Suède, en Allemagne, en Malaisie, en Hollande, etc.

Les bulletins établis aident aussi les rédacteurs voulant créer un bulletin en les invitant à passer plusieurs jours de formation et d'échange dans leurs locaux.

De même, l'ISDB ou certains bulletins sont parfois amenés à soutenir des bulletins en difficulté.

La Constitution de l'ISDB : un outil politique exigeant.

Les principales conditions d'adhésion à l'ISDB sont l'indépendance financière et rédactionnelle, la publication d'articles fiables et adaptés en priorité aux soins de santé primaire, enfin la nécessité de publier au moins 4 numéros par an pour avoir une présence régulière auprès des lecteurs et diffuser une information à jour.

Les bulletins candidats doivent publier leur bulletin depuis au moins 1 an. Le comité de l'ISDB a la responsabilité d'examiner les dossiers de candidature, questionnaires et bulletins à l'appui.

L'ISDB a prévu deux catégories de membres : les membres à part entière et les membres correspondants. Les membres à part entière remplissent toutes les conditions requises pour l'adhésion ; leurs bulletins ne doivent pas contenir de publicité pharmaceutique ou commerciale ; ce sont les seuls autorisés à afficher le logo ISDB. Les membres correspondants sont des bulletins ou des organismes sympathisants, mais ne remplissant pas toutes les conditions.

En parfaite cohérence avec ses principes, l'ISDB refuse toute aide financière de l'industrie pharmaceutique pour ses projets et ses réunions. Pour des projets ayant l'approbation du comité, elle peut accepter une coopération financière ponctuelle de certains organismes gouvernementaux ou non gouvernementaux.

Nombreuses relations internationales.

L'ISDB entretient des relations avec des équipes mettant en œuvre des recommandations ou des formulaires thérapeutiques, ou encore avec des organisations nationales ou internationales travaillant dans le même domaine, des centres d'information sur le médicament, des instituts, des universités, etc. Des projets ont été réalisés ou sont en cours, avec la collaboration d'autres organisations : manuel destiné à aider à la création de bulletins indépendants (avec l'OMS) ; étude comparative de la qualité des informations officielles concernant une vingtaine de médicaments dans une trentaine de pays (avec l'OMS) ; diverses réunions internationales en vue de prises de positions collectives (par exemple sur le Progrès Thérapeutique dans le domaine des médicaments) ; etc.

INTERNATIONAL SOCIETY ISDB OF DRUG BULLETINS

Contacts

ISDB

Christophe KOPP (Président)
La revue Prescrire (France)
BP 459
75527 Paris - Cedex 11
France
Tel: 33 1 47708606
Fax: 33 1 47705204
E-mail:
christophe.kopp@wanadoo.fr

ISDB

Maria FONT (Secrétaire général)
Dialogo sui Farmaci
Servizio Farmaceutico ULSS 20
Via Poloni, 1
37122 Verona
Italie
Tel: 39 45 591705
Fax: 39 45 8075607
Email: mfont@nettuno.it

Université de Toulouse

Université Paul Sabatier TOULOUSE III

Hôpitaux de Toulouse

GPSMiP Groupe de Pharmacologie Sociale Midi Pyrénées

XVIes RENCONTRES DE PHARMACOLOGIE SOCIALE

ORGANISEES PAR :

-Le Groupe de Pharmacologie Sociale Midi-Pyrénées (GPSMiP)
-Le Service de Pharmacologie Médicale et Clinique de Toulouse
-Avec le soutien de l'Université Paul Sabatier, la Revue Prescrire, du Pôle santé Société du CHU et de l'UMR INSERM 1027

Autour du Docteur Sylvie FAINZANG
Anthropologue
Directrice de Recherche à l'Inserm

Grand Amphithéâtre
de la Faculté de Médecine
37 allées Jules Guesde
31000 Toulouse

MERCREDI 26 NOVEMBRE 2014
à 19 heures

Programme

19h00 - Introduction **: Pr Jean-Louis MONTASTRUC**
19h15 - **Conférence du Dr Sylvie FAINZANG**
« L'Automédication ou les mirages de l'autonomie »
21h00 - Conclusion **: Pr Jean-Pierre VINEL (Doyen de la Faculté de Médecine)**
Et rencontre avec la conférencière

Parking assuré à l'intérieur de la Faculté

Sites Internet conseillés par le Service de Pharmacologie

Médicament

Service de Pharmacologie Médicale de la Faculté de Médecine de Toulouse : « Bip31.fr » : http://www.bip31.fr

La Revue Prescrire : http://www.prescrire.org

ANSM : http://ansm.sante.fr/

Agence Européenne du Médicament (EMeA) : http://www.emea.europa.eu

ISDB (International Society of Drug Bulletins): http://www.isdbweb.org

HAS : http://www.has-sante.fr

Société Française de Pharmacologie : http://www.pharmacol-fr.org

Portail des Agences Sanitaires de Santé : http://www.sante.fr

Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : http://www.who.int/fr

Enseignants de Pharmacologie Médicale des Facultés de Médecine de France : http://www.pharmacomedicale.org

Pharmacorama, Connaissance des Médicaments : http://www.pharmacorama.com

Dopage

Ministère de la Santé et des Sports: http://www.sante-sports.gouv.fr

Agence Mondiale Antidopage : http://www.wada-ama.org/fr/

Agence Française de Lutte contre le Dopage : http://www.afld.fr

Courriel AMPD Midi-Pyrénées : dopage.toulouse@cict.fr

BIP31.fr 2014, 21, (2), 19-30

BIP31.fr fait partie de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins), réseau International de revues indépendantes de formation et d'informations sur le médicament et la thérapeutique

BIP31.fr

Bulletin d'Informations de Pharmacologie

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique du CHU de Toulouse

Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France

✧ *Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament*
Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique) ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Courriel : pharmacovigilance@chu-toulouse.fr
Déclaration en ligne : http://www.bip31.fr/declarationenligne.php
✧ *Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)*
Tél : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Courriel : ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr
✧ *Site Internet :* www.bip31.fr

16èmes Rencontres de Pharmacologie Sociale

Nous accueillerons le Docteur Sylvie Fainzang, Anthropologue, Directeur de **Recherche à l'INSERM**. Elle parlera de **" L'automédication ou les mirages de l'autonomie"**. Rendez-vous le mercredi 26 novembre 2014 à 19 heures au Grand Amphithéatre de la Faculté de Médecine des Allées Jules-Guesde (Toulouse).

Les Matinales de Pharmacologie Médicale 2014

Organisées le Samedi 13 avril 2014 et validantes dans le cadre du DPC, Les Matinales de Pharmacologie Médicale 2014 ont connu un grand succès avec plus de 200 participants. La séance plénière sur « Médicaments et Sujets Agés » et les 4 ateliers (« Cas Témoins pour les nuls », « Bon usage des AINS », « Bon usage des Cardiotropes chez le sujet âgé » et « Bon Usage des Hypnotiques ») ont permis de larges échanges interactifs confraternels.

Vous retrouverez les diapositives des interventions et ateliers sur notre site en suivant le lien http://www.chu-toulouse.fr/-enseignement,894-#art4594

Rendez-vous en Avril 2015 !

Editorial

Il reste beaucoup à faire !

Jean-Louis Montastruc

Dans ce numéro de BIP31.fr, Haleh Bagheri et **Sarah Rouanet s'interrogent sur les logiciels utilisés en officine pharmaceutique à propos de l'absence de détection de l'interaction pharmacodynamique classique** anticholinestérasiques + atropiniques par ces mêmes appareils. Cette observation inattendue explique les valeurs de 17% de tels atropiniques trouvées par notre équipe dans une cohorte de patients souffrant de **maladie d'Alzheimer**. La valeur est de 8,5% pour les benzodiazépines à demi-vie longue (elles aussi « inappropriées » chez les déments) *(Eur J Clin Pharmacol 2013, 69, 1589)*. **D'autres valeurs plus élevées (allant jusqu'à 50%) ont pu aussi être décrites !**

Ainsi, il reste beaucoup à faire pour le pharmacologue médical, dont la vocation première est **d'œuvrer toujours et partout pour le meilleur usage du** médicament. Au-**delà de l'interaction citée plus haut, on** peut relever, dans notre pratique de pharmacologue, de nombreux exemples. On peut citer (liste non exhaustive) :

- La trop faible utilisation des *diurétiques* chez **l'hypertendu** ;
- La prescription majoritaire à nos patients des *statines* **à l'efficacité clinique jamais établie** ;
- La bonne utilisation des *antibiotiques*, comme souligné dans ce numéro de BIP31.fr par Agnès Sommet ;
- La prescription à partir des seuls *critères intermédiaires*, sans tenir compte des données **cliniques d'efficacité, comme maintes fois** discuté dans BIP31.fr et rappelé encore une fois dans ce bulletin par Fabien Despas;
- **L'association trop fréquente** *d'agoniste et d'antagoniste* du même récepteur dans la même ordonnance, comme par exemple un collyre béta-bloquant chez un sujet recevant du salbutamol ou apparenté ;
- **L'association de plusieurs médicaments aux** propriétés *sérotoninomimétiques* faisant courir le risque de syndrome sérotoninergique, effet indésirable grave et parfois mortel ;
- La juxtaposition chez le sujet âgé de *plusieurs médicaments bradycardisants*, à risque de syncopes et de chutes ;
- **La non prise en compte de l'interaction** *amiodarone + anticoagulants oraux* (tous AVK comme AOD) au risque hémorragique bien validé ;

CODE MONDIAL ANTIDOPAGE
Liste des interdictions 2014 - Standard international
Entrée en vigueur le 1er janvier 2014

Le texte officiel de la *Liste des interdictions* sera tenu à jour par l'Agence mondiale antidopage (AMA) et publié en anglais et en français. La version anglaise fera autorité en cas de divergence entre les deux versions.
En conformité avec l'article 4.2.2 du Code mondial antidopage, toutes les *substances interdites* doivent être considérées comme des « substances spécifiées », sauf les substances dans les classes S1, S2, S4.4, S4.5, S6.a, et les *méthodes interdites* M1, M2 et M3.

Substances et méthodes interdites en permanence (en et hors compétition)

Substances interdites

■ S0. Substances non approuvées

Toute substance pharmacologique non incluse dans une section de la *Liste* ci-dessous et qui n'est pas actuellement approuvée pour une utilisation thérapeutique chez l'Homme par une autorité gouvernementale réglementaire de la Santé (par ex. médicaments en développement préclinique ou clinique ou qui ne sont plus disponibles, médicaments à façon, substances approuvées seulement pour usage vétérinaire) est interdite en permanence.

■ S1. Agents anabolisants

Les agents anabolisants sont interdits.

1. *Stéroïdes anabolisants androgènes (SAA) :*
   a) SAA exogènes[a] incluant :
   1-androstènediol (5α-androst-1-ène-3β, 17β-diol) ; **1-androstènedione** (5α-androst-1-ène-3,17-dione) ; **bolandiol** (estr-4-ène-3β,17β-diol) ; **bolastérone** ; **boldénone** ; **boldione** (androsta-1,4-diène-3,17-dione) ; **calustérone** ; **clostébol** ; **danazol** ([1,2]oxazolo[4',5':2,3]prégna-4-ène-20-yn-17α-ol) ; **déhydrochlorméthyltestostérone** (4-chloro-17β-hydroxy-17α-méthylandrosta-1,4-diène-3-one) ; **désoxyméthyltestostérone** (17α-méthyl-5α-androst-2-ène-17β-ol) ; **drostanolone** ; **éthylestrénol** (19-norprégna-4-ène-17α-ol) ; **fluoxymestérone** ; **formébolone** ; **furazabol** (17α-méthyl[1,2,5]oxadiazolo[3',4':2,3]-5α-androstane-17β-ol) ; **gestrinone** ; **4-hydroxytestostérone** (4,17β-dihydroxyandrost-4-ène-3-one) ; **mestanolone** ; **mestérolone** ; **métandiénone** (17β-hydroxy-17α-méthylandrosta-1,4-diène-3-one) ; **méténolone** ; **méthandriol** ; **méthastérone** (17β-hydroxy-2α, 17α-diméthyl-5α-androstane-3-one) ; **méthyldiénolone** (17β-hydroxy-17α-methylestra-4,9-diène-3-one) ; **méthyl-1-testostérone** (17β-hydroxy-17α-méthyl-5α-androst-1-ène-3-one) ; **méthylnortestostérone** (17β-hydroxy-17α-méthylestr-4-en-3-one ; **méthyltestostérone** ; **métribolone** (méthyltriénolone, 17β-hydroxy-17α-méthylestra-4,9,11-triène-3-one) ; **mibolérone** ; **nandrolone** ; **19-norandrostènedione** (estr-4-ène-3,17-dione) ; **norbolétone** ; **norclostébol** ; **noréthandrolone** ; **oxabolone** ; **oxandrolone** ; **oxymestérone** ; **oxymétholone** ; **prostanozol** (17β-[(tétrahydropyrane-2-yl)oxy]-1'H-pyrazolo[3,4:2,3]-5α-androstane) ; **quinbolone** ; **stanozolol** ; **stenbolone** ; **1-testostérone** (17β-hydroxy-5α-androst-1-ène-3-one) ; **tétrahydrogestrinone** (17-hydroxy-18a-homo-19-nor-17α-prégna-4,9,11-triène-3-one) ; **trenbolone** (17β-hydroxyestr-4,9,11-triène-3-one) ; et autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).
   b) SAA endogènes[a] par administration exogène :
   Androstènediol (androst-5-ène-3β,17β-diol) ; **androstènedione** (androst-4-ène-3,17-dione) ; **dihydrotestostérone** (17β-hydroxy-5α-androstan-3-one) ; **prastérone** (déhydroépiandrostérone, DHEA, 3β-hydroxyandrost-5-ène-17-one) ; **testostérone**,
   et les métabolites et isomères suivants, incluant sans s'y limiter :
   5α-androstane-3α, 17α-diol ; 5α-androstane-3α, 17β-diol ; 5α-androstane-3β, 17α-diol ; 5α-androstane-3β, 17β-diol ; androst-4-ène-3α, 17α-diol ; androst-4-ène-3α, 17β-diol ; androst-4-ène-3β, 17α-diol ; androst-5-ène-3α, 17α-diol ; androst-5-ène-3α, 17β-diol ; androst-5-ène-3β, 17α-diol ; 4-androstènediol (androst-4-ène-3β, 17β-diol) ; **5-androstènedione** (androst-5-ène-3,17-dione) ; **épi-dihydrotestostérone ; épitestostérone ; étiocholanolone ; 3α-hydroxy-5α-androstan-17-one ; 3β-hydroxy-5α-androstan-17-one ; 7α-hydroxy-DHEA ; 7β-hydroxy-DHEA ; 7-keto-DHEA ; 19-norandrostérone ; 19-norétiocholanolone.**
2. *Autres agents anabolisants, incluant sans s'y limiter :*
   Clenbutérol, modulateurs sélectifs des récepteurs aux androgènes (SARMs), tibolone, zéranol, zilpatérol.

■ S2. Hormones peptidiques, facteurs de croissance et substances apparentées

Les substances qui suivent, et les autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s), sont interdites :

1. **Agents stimulants de l'érythropoïèse** (par ex. **érythropoïétine [EPO], darbépoétine [dEPO], méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta [CERA], pégineseatide [hématide], stabilisateurs de facteurs inductibles par l'hypoxie [HIF]) ;**
2. **Gonadotrophine chorionique (CG) et hormone lutéinisante (LH),** et leurs facteurs de libération, interdites chez le *sportif* de sexe masculin seulement ;
3. **Corticotrophines** et leurs facteurs de libération ;
4. **Hormone de croissance (GH)** et ses facteurs de libération,et le **facteur de croissance analogue à l'insuline-1 (IGF-1).**

De plus, les facteurs de croissance suivants sont interdits :
Facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), facteur de croissance des hépatocytes (HGF), facteurs de croissance fibroblastiques (FGF), facteurs de croissance mécaniques (MGF), ainsi que tout autre facteur de croissance influençant, dans le muscle, le tendon ou le ligament, la synthèse/dégradation protéique, la vascularisation, l'utilisation de l'énergie, la capacité régénératrice ou le changement du type de fibre ;
et les autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).

■ S3. Bêta-2 agonistes

Tous les bêta-2 agonistes, y compris tous leurs isomères optiques (par ex. *d*- et *l*-) s'il y a lieu sont interdits, sauf le salbutamol inhalé (maximum 1600 microgrammes par 24 heures), le formotérol inhalé (dose maximale délivrée de 54 microgrammes par 24 heures) et le salmétérol administré par inhalation conformément aux schémas d'administration thérapeutique recommandés par les fabricants.
La présence dans l'urine de salbutamol à une concentration supérieure à 1000 ng/ml ou de formotérol à une concentration supérieure à 40 ng/ml sera présumée ne pas être une utilisation thérapeutique intentionnelle et sera considérée comme un *résultat d'analyse anormal*, à moins que le *sportif* ne prouve par une étude de pharmacocinétique contrôlée que ce résultat anormal est bien la conséquence de l'usage d'une dose thérapeutique par inhalation jusqu'à la dose maximale indiquée ci-dessus.

■ S4. Modulateurs hormonaux et métaboliques

Les substances suivantes sont interdites :

1. **Inhibiteurs d'aromatase,** incluant sans s'y limiter : **aminoglutéthimide, anastrozole, androsta-1, 4, 6-triène-3,17-dione (androstatriènedione), 4-androstène-3,6,17 trione (6-oxo), exémestane, formestane, létrozole, testolactone.**
2. **Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM),** incluant sans s'y limiter : **raloxifène, tamoxifène, torémifène.**
3. **Autres substances anti-œstrogéniques,** incluant sans s'y limiter : **clomifène, cyclofénil, fulvestrant.**
4. **Agents modificateurs de(s) la fonction(s) de la myostatine,** incluant sans s'y limiter : **les inhibiteurs de la myostatine.**
5. **Modulateurs métaboliques :**
   a) **Insulins.**
   b) **les agonistes du récepteur activé par les proliférateurs des péroxysomes δ (PPARδ) (par ex. GW 1516) et les agonistes de l'axe PPARδ-protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) (par ex. AICAR).**

■ S5. Diurétiques et autres agents masquants

Les agents masquants sont interdits. Ils incluent :
Diurétiques, desmopressine, probénécide, succédanés de plasma (par ex. **glycérol,** administration intraveineuse **d'albumine, dextran, hydroxyéthylamidon et mannitol),** et autres substances possédant un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s). L'application locale de la félypressine en anesthésie dentaire n'est pas interdite.

Les diurétiques incluent :
Acétazolamide, amiloride, bumétanide, canrénone, chlortalidone, acide étacrynique, furosémide, indapamide, métolazone, spironolactone, thiazides (par ex. **bendrofluméthiazide, chlorothiazide, hydrochlorothiazide), triamtérène, vaptans** (par ex. **tolvaptan**) et autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s) (sauf la drospérinone, le pamabrome et l'administration topique de dorzolamide et brinzolamide, qui ne sont pas interdits).
L'usage *en compétition*, et *hors compétition* si applicable, de toute quantité d'une substance étant soumise à un niveau seuil (c'est-à-dire formotérol, salbutamol, cathine, éphédrine, methyléphédrine et pseudoéphédrine), conjointement avec un diurétique ou un autre agent masquant, requiert la délivrance d'une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques spécifique pour cette substance, outre celle obtenue pour le diurétique ou un autre agent masquant.

Méthodes interdites

■ M1. Manipulation de sang ou de composants sanguins

Ce qui suit est interdit :
1. L'administration ou réintroduction de n'importe quelle quantité de sang autologue, allogénique (homologue) ou hétérologue ou de globules rouges de toute origine dans le système circulatoire.
2. L'amélioration artificielle de la consommation, du transport ou de la libération de l'oxygène, incluant, sans s'y limiter, les produits chimiques perfluorés, l'éfaproxiral (RSR 13) et les produits d'hémoglobine modifiée (par ex. les substituts de sang à base d'hémoglobine, les produits à base d'hémoglobines réticulées) mais excluant la supplémentation en oxygène.
3. Toute manipulation intravasculaire de sang ou composant(s) sanguin(s) par des méthodes physiques ou chimiques.

■ M2. Manipulation chimique et physique

Ce qui suit est interdit :
1. La *falsification*, ou la tentative de *falsification*, dans le but d'altérer l'intégrité et la validité des *échantillons* recueillis lors du *contrôle du dopage*, est interdite. Cette catégorie comprend, sans s'y limiter, la substitution et/ou l'altération de l'urine (par ex. protéases).
2. Les perfusions intraveineuses et/ou injections de plus de 50 ml par période de 6 heures sont interdites, sauf celles reçues légitimement dans le cadre d'admissions hospitalières ou lors d'examens cliniques.

■ M3. Dopage génétique

Ce qui suit, ayant la capacité potentielle d'améliorer la performance sportive, est interdit :
1. Le transfert de polymères d'acides nucléiques ou d'analogues d'acides nucléiques ;
2. L'utilisation de cellules normales ou génétiquement modifiées.

Substances et méthodes interdites en compétition

Outre les catégories S0 à S5 et M1 à M3 définies ci-dessus, les catégories suivantes sont interdites *en compétition* :

Substances interdites

■ S6. Stimulants

Tous les stimulants, y compris tous leurs isomères optiques (par ex. *d*- et *l*-) s'il y a lieu, sont interdits, à l'exception des dérivés de l'imidazole en application topique et des stimulants figurant dans le Programme de surveillance 2014[3].
Les stimulants incluent :
a) Stimulants non spécifiés :
Adrafinil, amfépramone, amfétamine, amfétaminil, amiphénazol, benfluorex, benzylpipérazine, bromantan, clobenzorex, cocaïne, cropropamide, crotétamide, fencamine, fénétylline, fenfluramine, fenproporex, fonturacétam [4-phenylpiracétam (carphédon)], furfénorex, méfénorex, méphentermine, mésocarb, métamfétamine (*d*-), *p*-méthylamphétamine, modafinil, norfenfluramine, phendimétrazine, phenmétrazine, phentermine, prénylamine, prolintane.
Un stimulant qui n'est pas expressément nommé dans cette section est une substance spécifiée.
b) Stimulants spécifiés (exemples) :
Benzfétamine, cathine[4], cathinone et ses analogues (par ex. **méphédrone, méthédrone, α-pyrrolidinovalerophénone), diméthylamphétamine, éphédrine[5], épinéphrine[6] (adrénaline), étamivan, étilamfétamine, étiléfrine, famprofazone, fenbutrazate, fencamfamine, heptaminol, hydroxyamphétamine (parahydroxyamphétamine), isométheptène, levmétamfétamine, méclofénoxate, méthylènedioxyméthamphétamine, méthylephédrine[5], méthylhexaneamine (diméthylpentylamine), méthylphénidate, nicéthamide, norfénefrine, octopamine, oxilofrine (méthylsynéphrine), pémoline, pentétrazol, phenprométhamine, propylhexédrine, pseudoéphédrine[7], sélégiline, sibutramine, strychnine, tenamfétamine (méthylènedioxyamphétamine), trimétazidine, tuaminoheptane** ; et autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).

■ S7. Narcotiques

Ce qui suit est interdit :
Buprénorphine, dextromoramide, diamorphine (héroïne), fentanyl et ses dérivés, hydromorphone, méthadone, morphine, oxycodone, oxymorphone, pentazocine, péthidine.

■ S8. Cannabinoïdes

Le δ9-tétrahydrocannabinol (THC) naturel (par ex. le **cannabis**, le **haschisch**, la **marijuana**) ou synthétique et les cannabimimétiques (par ex. le « **Spice** », le **JWH018**, le **JWH073**, le **HU-210**) sont interdits.

■ S9. Glucocorticoïdes

Tous les glucocorticoïdes sont interdits lorsqu'ils sont administrés par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou rectale.

Substances interdites dans certains sports

■ P1. Alcool

L'alcool (éthanol) est interdit *en compétition* seulement, dans les sports suivants. La détection sera effectuée par éthylométrie et/ou analyse sanguine. Le seuil de violation est équivalent à une concentration sanguine d'alcool de 0,10 g/l.
- Aéronautique (FAI) ;
- Automobile (FIA) ;
- Karaté (WKF) ;
- Motocyclisme (FIM) ;
- Motonautique (UIM) ;
- Tir à l'arc (WA).

■ P2. Bêtabloquants

A moins d'indication contraire, les bêtabloquants sont interdits *en compétition* seulement, dans les sports suivants :
- Automobile (FIA) ;
- Billard (toutes les disciplines) [WCBS] ;
- Fléchettes (WDF) ;
- Golf (IGF) ;
- Ski (FIS) pour le saut à skis, le saut *freestyle/halfpipe* et le *snowboard halfpipe/big air* ;
- Tir (ISSF, IPC) [aussi interdits *hors compétition*] ;
- Tir à l'arc (WA) [aussi interdits *hors compétition*].

Les bêtabloquants incluent sans s'y limiter :
Acébutolol, alprénolol, aténolol, bétaxolol, bisoprolol, bunolol, cartéolol, carvédilol, céliprolol, esmolol, labétalol, lévobunolol, métipranolol, métoprolol, nadolol, oxprénolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol.

(1) Pour les besoins du présent document, « exogène » désigne une substance qui ne peut pas être habituellement produite naturellement par l'organisme humain.
(2) Pour les besoins du présent document, « endogène » désigne une substance qui peut être habituellement produite naturellement par l'organisme humain.
(3) Les substances figurant dans le Programme de surveillance 2014 (bupropion, caféine, nicotine, phénylephrine, phénylpropanolamine, pipradrol, synéphrine) ne sont pas considérées comme des *substances interdites*.
(4) La **cathine** est interdite quand sa concentration dans l'urine dépasse 5 microgrammes par millilitre.
(5) L'**éphédrine** et la **méthyléphédrine** sont interdites quand leurs concentrations respectives dans l'urine dépassent 10 microgrammes par millilitre.
(6) L'usage local (par ex. par voie nasale ou ophtalmologique) de l'**epinéphrine (adrénaline)** ou sa coadministration avec les anesthésiques locaux ne sont pas interdits.
(7) La **pseudoéphédrine** est interdite quand sa concentration dans l'urine dépasse 150 microgrammes par millilitre.

SOMMAIRE

Première Partie : DEFINITIONS

- Termes les plus courants en Pharmacologie Médicale ..... p 2

Seconde Partie : PHARMACOLOGIE PRATIQUE

- Segments clés des DCIP ..... p 70
- Exemples d'Effets Indésirables ..... p 73
- Déclaration d'effet indésirable des médicaments au CRPV ..... p 79
- Le Système Français de PharmacoVigilance ..... p 81
- Imputabilité des effets inattendus des médicaments ..... p 82
- Déclaration obligatoire d'un cas de Pharmacodépendance ..... p 83
- Médicaments et Grossesse ..... p 94
- Prescription hors AMM ..... p 95
- Automédication : quelle place pour le Médecin ? ..... p 97
- S'informer sur le Médicament ..... p 100
- Les 8 règles élémentaires de prescription ..... p 107
- Le suivi thérapeutique des Médicaments ..... p 108
- Rédaction de l'ordonnance ..... p 112
- Les 11 questions à se poser avant de prescrire ..... p 117
- Déclaration de l'ISDB sur le Progrès Thérapeutique ..... p 119
- Rencontres 2013 de Pharmacologie Sociale ..... p 131
- Sites internet conseillés ..... p 132
- Bulletin d'Information de Pharmacologie, BIP31.fr ..... p 133
- Code Mondial Anti dopage : Liste 2014 ..... p 134