

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1 –



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Thème :

**Dosage des médicaments dans
l'organisme (suivi thérapeutique)**

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du Diplôme d'état docteur en pharmacie

Session : Septembre 2022

Présenté par :

- LALOU Soumia
- BENYETTO Siham
- NEDJMAOUI Fatma zohra

Encadré par : Dr.BENHAMIDA. S, Maitre assistante en Pharmacologie.

Devant le jury :

- **Président : Dr. MAAMERI Khaled.**
- **Examinatrice : Dr. BRIKI**



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

{ يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ }

{ رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ }

وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ لِي

فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ }



Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.



**Louange à Dieu tout puissant,
Qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.**

REMERCIEMENTS

Tout d'abord nous remercions ALLAH

Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, l'omniscient, l'omnipotent, l'omniprésent, le créateur des cieux et de la terre, de nous avoir donné la force, le courage, la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire, et la foi de mener ce travail jusqu'à son dénouement. Nous prions sur son prophète MOHAMED (paix et salut de DIEU sur lui), sur sa famille et sur tous ceux qui le suivront sur le droit chemin jusqu'au jour du jugement dernier qu'ALLAH nous en fasse parti ; amine.

Nous tenons à saisir cette occasion et adresser nos profonds remerciements et nos profondes reconnaissances à :

Notre encadrante **Dr BENHAMIDA Soumia**, Maitre assistante en pharmacologie :

nous avons été très sensibles à votre gentillesse, et votre disponibilité nous furent très précieuses dans la réalisation de ce mémoire et vous nous avez accordée d'éprouver nos idées et de mener à bien notre recherche en nous aidant de vos conseils judicieux et de votre précieuse relecture. Soyez assurée de notre sincère respect et de notre reconnaissance.

Notre présidente de jury(.....):

Nos sincères remerciements à vous de nous faire le grand honneur d'accepter d'être la présidente du jury de ce mémoire, nous vous prions de croire en nos éternel respect et nos sincère gratitude.

Notre examinatrice du mémoire (.....):

merci d'avoir bien voulu nous faire honneur d'évaluer ce travail et d'accepter de faire partie de notre jury.

DEDICACE 01

C'est avec un grand et immense plaisir qu'on dédie ce modeste travail à :

A mes chers parents « Djilali et Khadidja », pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leurs encouragements et leurs prières tout au long de mes études. Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible.

A mes chères sœurs « Amina, Meriem, Asmaa et Zineb » et à mes chers frères « Ismail et Amine » ces quelques lignes, ne sauraient traduire le profond amour que je vous porte. Votre bonté, votre précieux soutien, votre encouragement tout au long de mes années d'étude. Que ce travail soit l'expression de mon estime pour vous et que Dieu te protège, vous accorde santé, succès et plein de bonheur dans ta vie.

À mes copines de la résidence universitaire Zoubida Hamadouche : Hamidat, Iman, Soumia, Amel, Salima, Fathia, souaad, Marwa, Soumia, Kawi, Nouara.

Aux mes chères amies : Amel, Chourok, Iman, Asmaa, Monira, Aysos, Nour Elyakin

À toutes les personnes qui m'ont fait rappeler ce dont j'étais capable quand le doute s'emparait de moi, à toutes celles qui m'ont offert un sourire, une belle parole, une leçon, un conseil, un geste d'amour, de reconnaissance ou d'encouragement.

Je dédie ma réussite à toute personne ayant franchie mon chemin et fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

Soumia

الاهداء

وَأَنْ لَيْسَ لِلْإِنْسَانِ إِلَّا مَا سَعَى وَأَنْ سَعْيُهُ سَوْفَ يُرَى

بسم الله الرحمن منزل القران معلم الانسان

هي لك اولا يارب فالفضل فضلك والتيسير منك والتوفيق بك

ثم اني اسالك فتحا مبينا وعلمنا منيرا واسالك ان اكون بلسما للالام وسببا للشفاء وان اكون اضافة للصيدلة

وبعد اهدي على استحياء هذا العمل

الى من قال وقوله صدق من سلك طريقا يبتيغي فيه علما سهل الله له طريقا الى الجنة الى حبيبنا وصفينا وشفيعنا

محمد رسول الله راجية من الله ان ارافقه في الجنة

الى من وضعتني على طريق الحياة ثم رعت وراعت واعطت وجادت وضحت وحرصت الى من ساندتني في صلاتها وسهرت الليالي على محرابها تنير دربي بدعائها الى من علمتني حسن الخلق والادب الى رفيقة اللحظات كلها الى نبع الحنان

.امي الغالية طيب الله اثرها

الى من قال لي ان المريد مستطيع وان المتوكل على الله لا يهزم وان الساعي المحاول لا يفشل الى من علمني ان الدنيا كفاح وسلاحها العلم والمعرفة الى من رافقتني الى باب الجامعة عند كل امتحان الى الذي لم يبخل يوما ولم يفرط ابدا اعطى وجاد واکرم دون توان او ملل

ابي الحبيب رضي الله عنه

الى من شد الله بهم عضدي الى اجمل اقداري وهدايا الله لي الى السند الذي لا يميل والامن الذي لا يشوبه خوف والرفقة التي لا تخون

اخوتي واخواتي لا غيبهم الله عني دليمة محمد وليد سفيان فاطمة الزهراء

الى امي الثانية و اختي الثالثة و صديقتي الاولى مصدر الضحكات المتواليه

الى خالتي الوحيدة نوال

الى كل من علمني حرفا وفهمني درسا وحفظني علما الى من صبروا على شغبي وكثرة اسلتي وصبوا من فهمهم في راسي ومن ادبهم في افعالي صبا انا اليوم صنيعتكم و ثمرة مجهودكم وسابقي بالخير اذكركم ولا املك من الجزاء الا ان ادعو لكم

الى اساتذتي عامة واستاذ العلوم الفيزيائية جمال عبد الله خاصة

الى مشروع الحب الى مشروع البركة الى مشروع النهضة بالأمة حيث تعلمت ان القران نور وثبات وبركة وخير حيث حفظت وراجعت وفهمت كلام ربي حيث سعدت ايما سعادة حيث وجدت خير المشايخ وخير الرفقة

الى مشروع النهضة بالقران الكريم الى شيختي فاطمة رنان والى رفيقاتي نوال كوثر دعاء ونام اشواق لوييزة مريم

الى من شاركنني رحلة العشرون سنة جدا في طلب العلى والمجد الى من احاطوني باللطف من كل جانب وغمروني بالعناية في كل حين الى من كن لي نورا في ظلمة الايام وضيق اللحظات وكن لي حلاوة عند مرارة الظروف وقسوة الاحداث الى من ضحكوا لضحكتي وسعدوا لسعادتي

الى رفيقات مشواري الدراسي بجميع فصوله من الابتدائية الى الجامعة

نعيمه احلام رميساء فيروز حياة هاجر عبير صبرينة حكيمة رفيدة سمسوم لبنى اماني نوال نوال مروى هبة صفوة فاطمة خديجة وردة نور الهدى خولة

من وجدتهم رحمة للمرضى الى من كانوا نبراس علم ومنبع حب ومصدر تشجيع لي حين صرفت اول وصفة طبية الى ضمادات لجروحهم و بلسما لالامهم وامانا لخوفهم الى من يراقبون الله في مهنتهم الى المخلصين لوجه الله عملهم الحريصين على حفظ كرامة مرضاهم وكنتم اسرارهم ومساعدة فقيرهم وضعيفهم الى من علموني الصيدلة ميدانا وعملا لا تنظيرا وحبا لا واجبا وعطاء لا فرضا

الى ربيستي في العمل عليي سارة والزميلات هناك فضيلة خليدة والزميل طهراوي

الى كل من صادفتهم في مشوار العمر الى كل من جمعني بهم القدر فتركوا في قلبي اثرا فصيروني سهام التي انا عليها الان

اهدي هذا العمل

سهام

Liste des tableaux

Tableau 1: Voies et formes pharmaceutiques d'administration des médicaments	5
Tableau 2: Définition des principaux paramètres pharmacocinétiques.	13
Tableau 3: Définition des paramètres pharmacocinétiques modèle dépendant.....	15
Tableau 4 : Milieux biologiques de dosage et ses avantages	25
Tableau 5 : Informations obligatoires et supplémentaires lors d'un dosage de médicament. ..	27
Tableau 6: Mesure directe et indirecte l'effet d'un médicament.....	36
Tableau 7: Caractéristiques requises pour qu'un médicament soit candidat à un programme de STP	37
Tableau 8: Situations motivant le recours à un dosage sanguin de médicament pour stp.....	38
Tableau 9: Mécanismes d'interactions pharmacocinétiques avec les agents anticancéreux	50
Tableau 10 : Principales recommandations de suivi thérapeutique pharmacologique (STP) utilisées en routine.	53
Tableau 11 : TDM pour les antidépresseurs.....	58
Tableau 12 : TDM des antipsychotiques.....	59
Tableau 13 : Le TDM des stabilisateurs d'humeur.....	60
Tableau 14: Les signes cliniques de l'intoxication médicamenteuse.	64
Tableau 15: Les symptômes de certaines classes des médicaments	65
Tableau 16: Intérêt de l'analyse selon la nature de l'échantillon	67
Tableau 17: Modalités de prélèvement	67

Liste des figures

Figure 1: Les voies d'administration des médicaments	6
Figure 2: Relation pharmacocinétique et pharmacodynamique	8
Figure 3: Système ADME	9
Figure 4: Facteurs affectant la concentration d'un médicament sur son site d'action.....	12
Figure 5: Différents paramètres pharmacocinétiques dans le dosage des médicaments.....	16
Figure 6: Sources de variabilité de la réponse aux médicaments.	18
Figure 7: Impact de la fonction rénale sur le système ADME.	19
Figure 8 : Impact de la fonction rénale sur la demi-vie d'un médicament.	20
Figure 9 : Principe de la méthode immunochimique.	30
Figure 10 : Méthodes en chromatographie gazeuse.....	31
Figure 11 : Méthodes en chromatographie liquide.	32
Figure 12 : Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique dans l'optimisation du traitement.....	35
Figure 13: Le concept de zone thérapeutique.....	38
Figure 14 : Structure chimique de la ciclosporine	44
Figure 15 : Structure chimique de la tacrolimus.....	44
Figure 16 : Pharmacocinétique et pharmacodynamique.	56
Figure 17 : Index thérapeutique	57
Figure 18 : Schéma de la démarche analytique	70
Figure 19: Représentation graphique de l'échantillon	74
Figure 20 : demande du dosage des médicaments	75
Figure 21 : Motifs de la demande	75
Figure 22 : Les médicaments dosés	76
Figure 23 : Optimisation de la posologie individuelle	77
Figure 24 : Disponibilité des dosages des médicaments dans l'hôpital.....	77
Figure 25 : Les laboratoires qui font le dosage	78
Figure 26 : Cas du dosage des médicaments	79
Figure 27 : Les frais du dosage.....	80
Figure 28 : L'intérêt du dosage.....	80

Liste des abréviations

ADME : absorption, distribution, métabolisation et excrétion

DDT : dichloro-diphényl-trichloroéthane

IM : intramusculaire

SC : sous cutanée

PK : pharmacodynamique

CYP : cytochrome P

IV : intraveineuse

GBEA : le Guide de bonne exécution des analyses

LCR : liquide céphalo-rachidien

EDTA : ethylenediaminetetraacetic acid

C_{max} : concentration maximal

C_{min} : concentration minimal

ASC : la surface sous la courbe des concentrations en fonction du temps

C_t : une concentration à un temps donné après l'administration

AUC : Area Under the Curve

STP : suivie thérapeutique pharmacologique

INR: International Normalized Ratio

IS: immunosupresseur

m-TOR

CsA : ciclosporine

C₀ : concentrations résiduelles

MEIA : Manitoba Environmental Industries Association

EMIT : Enzyme Multiplied Immunoassay Technique

Elisa: enzyme-linked immunoassay

TAC: tacrolimus

MMF: mycophenolatemofetil

TDM: therapeutic drug monitoring

GC: chromatographie gazeuse

HPLC : chromatographie Liquide à Haute Performance

UV : ultraviolet

SSRI : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

OMS : organisation mondiale de santé

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

AMM : autorisation de mise sur la marche

GC-MS : gaschromatography–mass spectrometry

LC-MS-MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en mode simple ou tandem

ATB : antibiotique

ANSM : l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Vd : volume de distribution

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline

AVP : accident de la voie publique

CFDD : Crime Facilité par la Drogue

ASFD : Agressions Sexuelles Facilitées par la Drogue).

Tableau de matière

INTRODUCTION.....	1
1 Chapitre 1: Généralité sur le médicament.....	
1.1 Historique.....	3
1.2 Définition du médicament.....	3
1.3 Composition du médicament	3
1.3.1 Principe actif.....	3
1.3.2 Excipients	3
1.4 Voies et formes pharmaceutiques des médicaments	4
2 Chapitre 2 : Devenir du médicament dans l'organisme	
2.1 Devenir du médicament dans l'organisme (pharmacocinétique)	8
2.2 But de la pharmacocinétique.....	8
2.3 Système ADME.....	9
2.3.1 Absorption	9
2.3.1.1 Biodisponibilité.....	9
2.3.2 Distribution.....	10
2.3.3 Métabolisme.....	11
2.3.4 Excrétion.....	11
2.3.4.1 Différentes voies d'excrétion	11
2.3.4.1.1 Excrétion rénale	11
2.3.4.1.2 Excrétion biliaire.....	11
2.3.4.1.3 Autres voies d'élimination.....	12
2.4 Principaux paramètres pharmacocinétiques.....	12
2.5 Détermination des paramètres pharmacocinétiques modèle dépendant	14
2.6 Pharmacodynamique	16
2.6.1 Définition.....	16
2.7 Relation dose-effet.....	17
2.8 Facteurs de variabilité de la réponse aux médicaments:.....	17
2.8.1 Sources de variabilité peuvent être de nature physiologique.....	18
2.8.1.1 Les sujets âgés.....	18
2.8.1.2 Prématuro, nouveau-né, enfants	18
L'immaturoité enzymatique explique probablement une efficacité et une tolérance particulière de certains médicaments.....	18

2.8.1.3	La femme enceinte	18
2.8.2	Sources de variabilité peuvent être de nature pathologique	19
2.8.2.1	Insuffisance rénale.....	19
2.8.2.2	Insuffisance hépatique	20
2.8.2.3	Sources de variabilité peuvent être de nature génétique.....	20
3	Chapitre 3 : Dosage des médicaments dans l'organisme.....	
3.1	Définition	23
3.2	Intérêt du dosage des médicaments	23
3.3	Milieux biologiques de dosage.....	24
3.4	Processus du dosage	26
3.4.1	Phase pré-analytique	26
3.4.1.1	Recueil des informations	26
3.4.1.2	Prélèvement.....	27
3.4.1.3	Transport et Conservation du prélèvement	28
3.4.2	Phase analytique.....	28
3.4.2.1	Choix de la méthode.....	28
3.5	Méthodes de dosage.....	29
3.5.1	Méthode de dosage immunochimique.....	29
3.5.1.1	Avantage de cette méthode est.....	29
3.5.1.2	Inconvénients de cette méthode est.....	29
3.5.1.3	Milieux utilisables avec cette méthode.....	30
3.5.2	Méthode chromatographique	30
3.5.2.1	Avantages.....	30
3.5.2.2	Inconvénients	31
4	Chapitre 4 : Suivi Thérapeutique Pharmacologique.....	
4.1	Définition	34
4.2	L'objectif du suivi thérapeutique pharmacologique	35
4.3	Médicaments ne faisant pas l'objet du suivi thérapeutique pharmacologique	35
4.4	Cartières des médicaments concernés par suivi thérapeutique pharmacologique ...	36
4.5	Indication du suivi thérapeutique pharmacologique.....	38
4.6	Classe de médicaments dont le dosage (STP) est disponible.....	39
4.6.1	Dosage des antibiotiques pour suivi thérapeutique pharmacologique	40
4.6.1.1	Gentamycine	40

4.6.1.1.1	Propriétés Pharmacocinétique.....	40
4.6.1.1.2	Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamycine	41
4.6.1.1.3	Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamycine ..	41
4.6.1.1.4	Le suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamycine en pratique	41
4.6.1.1.5	Patients concernés à la suivi thérapeutique pharmacologique de gentamycine	42
4.6.2	Dosage des immunosuppresseurs dans le sang.....	42
4.6.2.1	Introduction :[65]	42
4.6.2.2	Ciclosporine	43
4.6.2.3	Tacrolimus	44
4.6.2.4	Pharmacocinétique de Ciclosporine et tacrolimus	44
4.6.2.5	Toxicité, effets indésirables	45
4.6.2.6	Suivi thérapeutique pharmacologique de la ciclosporine	45
4.6.2.7	Suivi thérapeutique pharmacologique de la Tacrolimus	47
4.6.3	Suivi thérapeutique des anticancéreux	48
	Cancer :.....	48
4.6.3.1	Définition	48
4.6.3.2	Définition des anticancéreux.....	49
4.6.3.3	Pharmacocinétique des médicaments anticancéreux.....	49
4.6.3.4	Effet de l'alimentation sur la dose des anticancéreux	49
4.6.3.5	Interactions avec certains médicaments :	50
4.6.3.6	Impact du microbiote.....	51
4.6.3.7	Indications du dosage des anticancéreux.....	51
4.6.3.8	Méthode de détermination de la dose recommandée	52
4.6.3.9	Principales recommandations de suivi thérapeutique pharmacologique (STP) utilisées en routine :.....	53
4.6.3.10	Conclusion	54
4.6.4	Dosage des psychotropes	54
4.6.4.1	Introduction.....	54
4.6.4.2	Pharmacocinétique des médicaments psychotropes.....	54
4.6.4.2.1	Absorption	55
4.6.4.2.2	Distribution	55
4.6.4.2.3	Métabolisme.....	55

4.6.4.2.4	Élimination.....	56
4.6.4.2.5	Relations entre la dose du médicament, ses taux plasmatiques et ses effets cliniques[84]	56
4.6.4.3	Aspects analytiques	57
4.6.4.4	Indications pour le TDM de médicaments psychotropes	57
4.6.4.5	Disponibilité de l'analyse de laboratoire	58
4.6.4.6	Recommandations ciblées sur des groupes de médicaments spécifiques... ..	58
4.6.4.7	TDM des antidépresseurs.....	58
4.6.4.8	TDM des antipsychotiques	59
4.6.4.9	TDM des stabilisateurs d'humeur	59
5	Chapitre 5 : Dosage des médicaments dans le cadre d'intoxication	
5.1	Intoxication médicamenteuse	62
5.1	Définition	62
5.2	Objectif de dosage toxicologique	63
5.3	Différents types de l'intoxication médicamenteuse	63
5.4	Symptômes d'une intoxication médicamenteuse	63
5.5	Analyse toxicologique (dosage)	65
5.5.1	Démarche analytique	66
5.5.1.1	Analyse quantitative	66
5.5.1.2	Délai entre l'heure supposée de la prise et le moment du prélèvement	66
5.5.1.3	Choix des matrices biologiques	67
5.5.1.4	Méthodes du dosage toxicologique	69
6	Partie pratique	
	Introduction	72
	Objectifs	72
1.	Méthode.....	73
1.1	Type d'étude	73
1.2	Lieux d'étude et diffusion de questionnaire	73
1.3	Durée de l'enquête	73
1.4	Échantillonnage	73
2.	Matériel	74
2.1	Questionnaires destinés aux médecins	74
2.2	Critères d'exclusion	74
2.3	Analyse statistique	74

3. Résultats	74
4. Discussion et interprétation des résultats	81
9 89	
Référence bibliographique.....	90

Partie théorique

INTRODUCTION

Le dosage des médicaments dans l'organisme consiste à mesurer et interpréter les Concentrations des médicaments dans les milieux biologiques de manière à déterminer la dose de médicaments corrects pour un patient donné.

Il y a plusieurs échantillons biologiques, peut servir de support au dosage de médicament les plus fréquemment sont le plasma, le sérum et l'urine, toutefois, compte tenu de la distribution de certains médicaments dans l'organisme, l'analyse de la salive, de la bile ou de liquide céphalorachidien peut parfois s'avérer fort utile.


Il est réalisé dans les laboratoires des hôpitaux et privé avec deux méthode différent (Méthode de dosage immunochimique méthode chromatographique) pour des différents raisons : suivi thérapeutique, adaptation de la posologie, intoxication médicamenteuse.....

Cette activité peut être résumée en trois phases successives : le pré-analytique, analytique et le post-analytique. Dans la phase pré-analytique, il est nécessaire d'acquérir un spécimen valide prélevé à une fenêtre de temps spécifique, L'objectif de la phase post-analytique est l'analyse du rapport final qui devrait inclure une interprétation correcte ainsi que des conseils éventuels.

La demande d'un dosage de médicament s'inscrit dans le cadre global du « suivi thérapeutique des médicaments » et l'intoxication médicamenteuse.

L'objectif principal de cette étude est d'étudier la salutation générale du dosage des médicaments dans l'hôpital et les laboratoires privés dans la région de Blida, et l'importance de demande le dosage pour les médecins à leurs patients pour suivi et adaptation la posologie.

L'objectif secondaire est de justifies leurs utilisation à travers une recherche bibliographique.



Chapitre 1: Généralité sur Le médicament

1.1 Historique

La pharmacologie continue de prendre de l'essor au 20ème siècle avec, notamment, la première étude pharmacocinétique rapportée chez l'homme en 1919. Cette dernière, menée avec de la teinture de digitale, avait permis de démontrer l'intérêt de l'adaptation individuelle de posologie [1]

Si dès les années 50, la lithémie était mesurée chez les patients maniacodépressifs, ce n'est qu'au début des années 70 que le terme STP est apparu dans la littérature, lorsqu'a été comprise l'utilité des dosages sanguins de médicaments dans la prise en charge médicale. Initialement limitée au milieu hospitalier, la détermination des taux sanguins a progressivement gagné les laboratoires privés, et même les cabinets médicaux. Les progrès réalisés dans les méthodes analytiques permettent actuellement de doser la plupart des médicaments.[2]

1.2 Définition du médicament

Un médicament est « 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 ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».[3]

1.3 Composition du médicament

Le médicament contient :[4]

1.3.1 Principe actif

Substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme,

1.3.2 Excipients

Substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif.

1.4 Voies et formes pharmaceutiques des médicaments

La forme pharmaceutique du médicament (également appelée forme galénique) doit permettre à la substance active d'atteindre le plus rapidement possible l'organe cible. C'est un élément important du médicament, car un mode d'administration modifié peut garantir une meilleure efficacité et des risques moindres. Il existe un grand nombre de formes pharmaceutiques. La forme pharmaceutique est choisie par le médecin en fonction du site d'action, de la durée d'action (instantanée, retardée) et du malade (adulte, enfant). [5]

Pour simplifier, il y a trois grandes voies d'administration : la voie digestive, la voie parentérale et toutes les autres.[6]

Le choix de la voie d'administration dépend de l'objectif thérapeutique (rapidité d'effet, limitation des effets systémiques), des possibilités d'administration chez le malade, des propriétés physico-chimiques et de la taille des molécules (résistance à l'acidité gastrique et aux enzymes digestives, facilité à passer les barrières capillaires ou digestives ...) et des processus d'élimination de ces médicaments (biotransformation intestinale, hépatique).[7]

Tableau 1: Voies et formes pharmaceutiques d'administration des médicaments[8]

Voie orale	Solides : Comprimés Gélules Granules poudre	Voie vaginale	Ovules Capsules vaginales Comprimés vaginaux Solutés Crèmes et gelées vaginale
	Liquides : Sirop Ampoules Suspensions et solutions buvables huiles	Voie ophtalmique	Collyres Pommades ophtalmique Bain oculaire Solutés d'irrigation
Voie parentérale (IV, IM, SC)	Solutions et suspensions injectables : En ampoules En flacons Implant Poudre a reconstitué avec un solvant	Voie orale (nasale, bucco-pharyngée, auriculaire)	Bain de bouche Collutoires Pommade Aérosols Gouttes nasales
Voie rectale	Suppositoires Capsule rectale Pommade rectale Lavements	Voie respiratoire	Inhalation Aérosols
Voie cutanée	Pommades Crèmes Lotions liniments	Voie transdermique	Patchs transdermiques

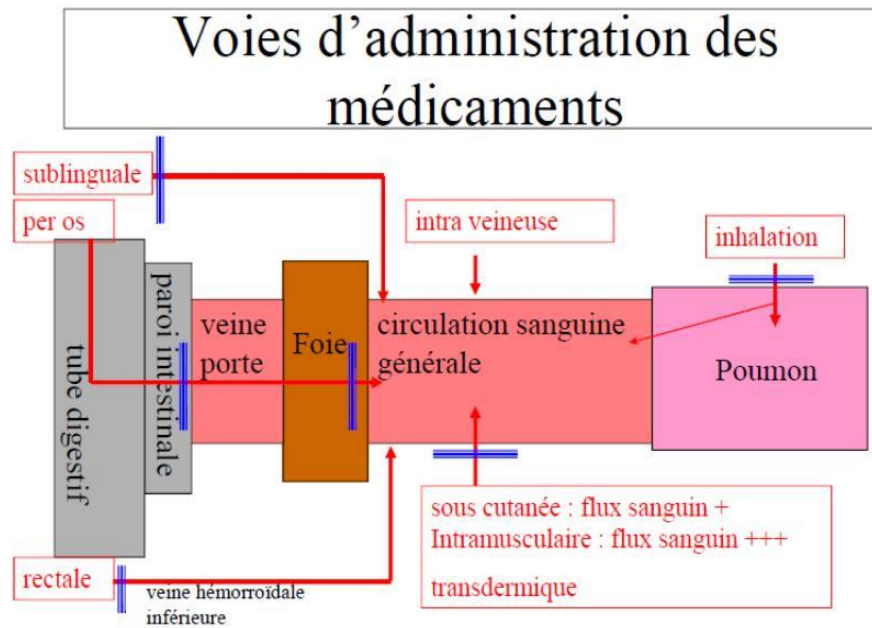


Figure 1: Les voies d'administration des médicaments[9]

Chapitre 2 :
Devenir du
médicament
dans
l'organisme

2.1 Devenir du médicament dans l'organisme (pharmacocinétique)

On peut considérer la pharmacocinétique comme l'étude du devenir du médicament dans l'organisme ou l'étude des effets de l'organisme sur le médicament. L'organisme peut répondre à la molécule qui lui a été administrée en limitant son absorption, en l'inactivant et en l'éliminant par voie rénale, digestive ou pulmonaire.[10]

Le devenir d'un médicament dépend en grande partie de la façon dont il est administré. D'un point de vue schématique, il existe deux principales voies d'administration : la voie locale et la voie systémique.[6]

Pour caractériser l'activité des médicaments, c'est-à-dire leur effet, on utilise généralement le terme pharmacodynamique.

Pharmacocinétique/pharmacodynamie

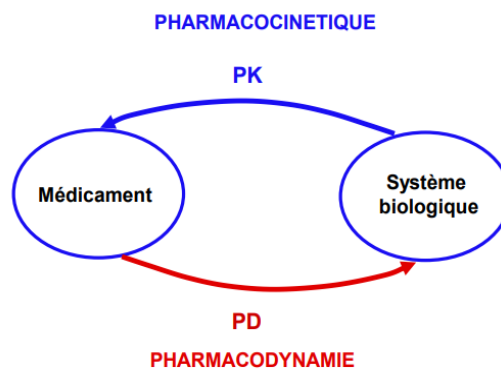


Figure 2: Relation pharmacocinétique et pharmacodynamique [11]

2.2 But de la pharmacocinétique

Le but de la pharmacocinétique est de fournir les connaissances nécessaires pour ajuster la dose afin d'obtenir la concentration plasmatique du médicament qui produit le meilleur effet, c'est-à-dire la meilleure efficacité avec le moins d'effets secondaires. Il est reconnu qu'à des concentrations trop faibles, le médicament est inefficace et qu'à des concentrations trop élevées, les effets indésirables deviennent trop importants par rapport à l'efficacité.[10]

2.3 Système ADME

On peut assimiler les différentes étapes du devenir d'un médicament au "parcours de santé" d'une substance qui doit atteindre son but avant de disparaître, parcours semé d'embûches ou au contraire d'entrains, qui doit se diffuser à travers certaines barrières et dans certains fluides. En termes de pharmacocinétique, ces étapes comprennent l'absorption, la distribution dans l'organisme, l'élimination de la molécule, y compris la biotransformation ou le métabolisme et l'excrétion (ADME).[7]

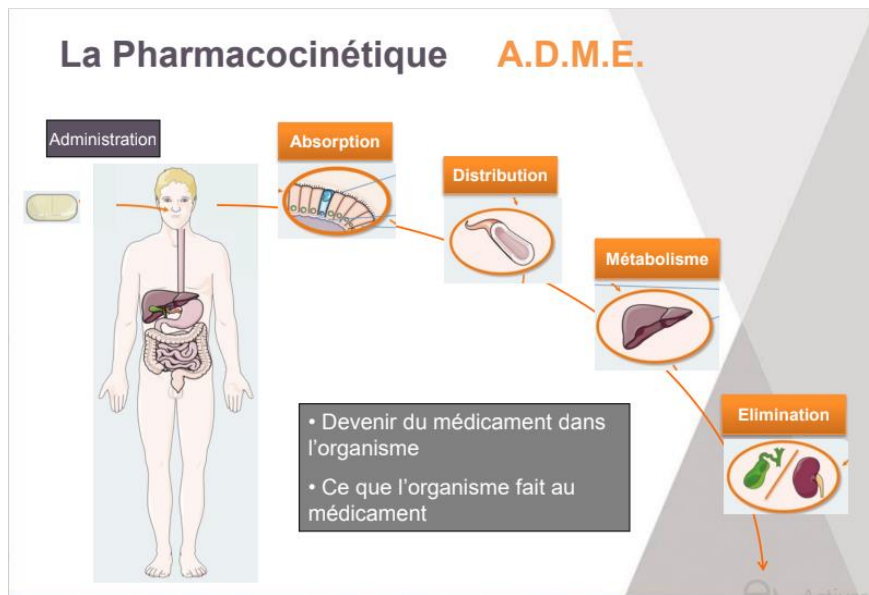


Figure 3: Système ADME [12]

2.3.1 Absorption

Cette étape correspond au passage du médicament dans la circulation générale. Elle est très importante car elle détermine la quantité de substance qui va pénétrer dans l'organisme. Elle dépend principalement du mode d'administration et du type de médicament.

2.3.1.1 Biodisponibilité

La biodisponibilité d'un médicament correspond à la fraction (plus ou moins importante) du médicament administré qui atteint la circulation sanguine et qui va avoir un effet pharmacologique.[13]

On appelle biodisponibilité le rapport entre la quantité de médicament qui atteint le plasma et la quantité administrée, elle est exprimée en pourcentage qui égale ou inférieure à 100 %.

Elle dépend de :

- la substance elle-même.
- l'anatomie, c'est-à-dire de la voie d'administration (voies orale ou rectale...).
- la forme galénique et du processus de fabrication.
- facteurs physiologiques (âge, alimentation...).
- facteurs pathologiques (insuffisances hépatiques...).

La biodisponibilité se détermine en comparant la quantité de médicament atteignant le plasma par deux voies différentes, l'une la voie concernée, l'autre à absorption complète (voie intraveineuse).[14]

2.3.2 Distribution

Le médicament absorbé va traverser des membranes cellulaires. Certaines molécules peuvent être gênées pour franchir ces membranes, d'autres molécules peuvent nécessiter des transporteurs spécifiques pour passer. Il s'agit de l'étape de distribution dans l'organisme.[15] La distribution correspond au processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et des organes par le sang. On distingue sous ce terme le transport du médicament au niveau sanguin (phase plasmatique) puis sa diffusion dans les tissus (phase tissulaire).

Alors, la substance médicamenteuse se retrouve alors sous forme libre ou liée aux protéines (albumine, globulines, lipoprotéines) en sachant que cette fixation est réversible. Seul le médicament sous sa forme libre est actif. Aussi, la forme libre se diffuse à travers les membranes et peut être éliminée et/ou métabolisée. La forme liée agit comme une réserve qui ne traverse pas les membranes.[13]

la distribution d'un médicament peut aussi varier d'une personne à l'autre. Par exemple, les personnes obèses sont susceptibles de stocker de plus grandes quantités de médicaments lipophiles que les personnes maigres, qui elles ne peuvent en accumuler qu'une quantité relativement petite. Les personnes âgées, même maigres, peuvent accumuler de grandes quantités de médicaments lipophiles dans la mesure où la graisse corporelle augmente avec l'âge.[16]

2.3.3 Métabolisme

Le métabolisme d'un médicament correspond à la transformation enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs composés, dits métabolites qui peuvent être aussi actifs que la molécule originale, inactifs jusqu'à ce qu'ils soient métabolisés en médicament actif dans l'organisme, ou parfois toxiques. Le métabolisme est une des phases d'élimination d'un médicament : les différentes étapes du métabolisme conduisent à la formation de substances hydrosolubles plus facilement éliminées par les milieux aqueux tels que l'urine, la bile, la salive, ... Le métabolisme des médicaments se fait essentiellement dans le foie, mais également dans les reins, poumons, intestins, etc.[17]

2.3.4 Excrétion

L'étape finale du devenir du médicament est son élimination de l'organisme ou excrétion, le médicament est éliminé définitivement de l'organisme soit sous forme inchangée soit sous forme de métabolites (inactif, actif ou toxique) après biotransformation. Cette étape d'excrétion, irréversible, se fait par les urines le plus souvent (voie rénale) ou dans les fèces (voie biliaire) ou parfois même par voie pulmonaire concernant les produits volatils (dans l'air expiré lorsque la substance s'évapore facilement).[13]

2.3.4.1 Différentes voies d'excrétion

2.3.4.1.1 Excrétion rénale

L'élimination rénale est la principale voie d'excrétion des médicaments, La plupart des molécules sont éliminées par le rein dans l'urine, soit intactes, soit sous forme de produit de dégradation [18].Le rein qui reçoit à pression élevée environ 1400 ml/mn de sang, il élimine les médicaments comme diverses autres substances de l'organisme. Du point de vue physiologique, le néphron, unité élémentaire du rein, agit par trois mécanismes différents : filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire et réabsorption tubulaire.[19]

2.3.4.1.2 Excrétion biliaire

Après leur passage dans le foie, certains médicaments ou leurs métabolites peuvent être sécréter dans la bile et déversés dans le tractus intestinal. Ils sont ensuite par les matières fécales ou réabsorbés de nouveau dans le sang. Dans son dernier cas, le cycle entéro-hépatique qui en résulte prolongé l'effet des médicaments. Les intestins sont donc à la fois des sites d'élimination et d'absorption des médicaments.

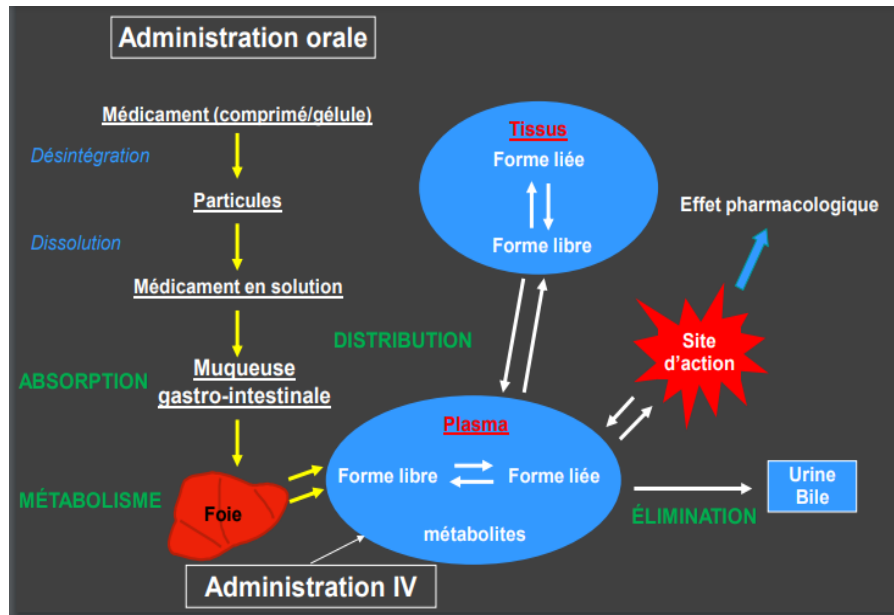


Figure 4: Facteurs affectant la concentration d'un médicament sur son site d'action[20]

2.3.4.1.3 Autres voies d'élimination

Les autres voies d'excrétion restent des voies accessoires : pulmonaire, salivaire, élimination dans le lait, cutanée, lacrymale...etc.[13]

2.3.4.1.3.1 Excrétion lactée

Certains médicaments sont excrétés en quantités significatives dans le lait maternel. Afin de minimiser les risques pour l'enfant, l'allaitement est déconseillé dans certains cas. D'autre part, les pesticides ou herbicides absorbés par les animaux (ex. : DDT), ainsi que les médicaments administrés aux animaux d'élevage (ex. : antibiotiques) peuvent se retrouver dans le lait. Leur présence peut entraîner des risques pour l'humain.[21]

2.4 Principaux paramètres pharmacocinétiques

La connaissance des paramètres pharmacocinétiques est indispensable pour l'évolution des concentrations sanguines du médicament au cours du temps et définir un schéma posologique approprié.

Tableau 2: Définition des principaux paramètres pharmacocinétiques.[22]

Paramètre	Définition	Importance et pertinence clinique
Clairance plasmatique	Capacité de l'organisme à éliminer un médicament (exprimée en volume par unité de temps)	Contrôle l'exposition systémique au médicament et permet les extrapolations posologiques Potentiellement diminuée lors d'insuffisance hépatique ou rénale selon les molécules.
Biodisponibilité	Fraction (F), exprimée de 0 à 1 (ou de 0 à 100 %) de la dose administrée par voie extravasculaire qui atteint effectivement la circulation générale.	Contrôle également l'exposition systémique pour les médicaments administrés par voie extravasculaire. A distinguer de l'absorption Potentiellement modifiée lors de troubles gastro-intestinaux (voie orale) ou d'hypoperfusion périphérique (voie IM, SC).
Fixation aux protéines plasmatiques	Taux (%) de médicaments fixés aux protéines plasmatiques.	Seule la concentration libre est active Le plus souvent, sans pertinence clinique, en termes d'interaction médicamenteuse.
Temps de demi-vie plasmatique	Temps nécessaire pour diviser par 2 les concentrations plasmatiques lorsque l'on se trouve dans la phase terminale d'élimination du médicament.	Ce n'est pas le temps nécessaire pour éliminer la moitié de la dose administrée. Permet de définir l'intervalle d'administration et de prédire le délai nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre.

Volume de distribution	Constante de proportionnalité entre la quantité de médicament dans l'organisme et les concentrations plasmatiques, elle est exprimée avec des unités de volume.	Permet de calculer une dose de charge pour atteindre immédiatement les concentrations efficace.
-------------------------------	---	---

2.5 Détermination des paramètres pharmacocinétiques modèle dépendant

La "concentration sanguine" peut désigner la concentration du médicament à un temps donné mais également tout autre indice d'exposition pour la plupart des médicaments.[23]

- L'indice d'exposition au médicament : selon les propriétés du médicament, l'indice d'exposition pourra être [23] :

- la concentration maximale (C_{max}).
- la concentration résiduelle (C_{min}).
- la surface sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC).
- une concentration à un temps donné après l'administration (ex. : $C_{t=2h}$).[23]

Le suivi thérapeutique repose sur la mesure de la concentration résiduelle, C_{min} ou C_0 , juste avant une nouvelle administration. Il est parfois nécessaire de mesurer la concentration à un autre temps. Dans d'autres cas, il est utile de mesurer l'exposition totale au médicament c'est à dire d'estimer l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC ou AUC pour Area Under the Curve) dans le cas où les relations concentration-effets concernent cet indice.[23]

Tableau 3: Définition des paramètres pharmacocinétiques modèle dépendant. [23]–[25]

Paramètre	Définition
Concentration résiduelle (Cmin).	C'est la concentration minimum du médicament entre deux administrations, déterminée immédiatement avant la prise suivante. Cette concentration est en règle générale utilisée pour déterminer l'efficacité d'un médicament, et pour certains médicaments (aminosides) elle contribue aussi à mettre en évidence une toxicité.
Concentration maximale (Pic)	Elle est mesurée dès que la phase de distribution est complète. Malheureusement, pour chaque voie d'administration, sauf celle intraveineuse, le moment du pic est la plupart du temps difficile. Ces concentrations sont surtout intéressantes pour apprécier une toxicité, parfois une efficacité (aminoside).
Aire sous la courbe ASC ou AUC « Area Under Curve »	Correspond à l'intégrale de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps défini. Son principal intérêt est de permettre la mesure de la biodisponibilité d'un médicament.
État d'équilibre	L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques d'un principe actif est défini comme un état de stabilité des concentrations moyennes évoluant entre deux limites C _{max} et C _{min} si les apports du médicament compensent les quantités éliminées. Théoriquement cet état, est atteint au bout de 6 demi-vies lorsque leur administration se fait toutes les demi-vies et pour une même dose.
Zone thérapeutique	C'est la zone de concentration sanguine du médicament située entre la concentration la plus faible efficace pour empêcher la progression de la maladie et la concentration la plus faible entraînant des effets toxiques indésirables.

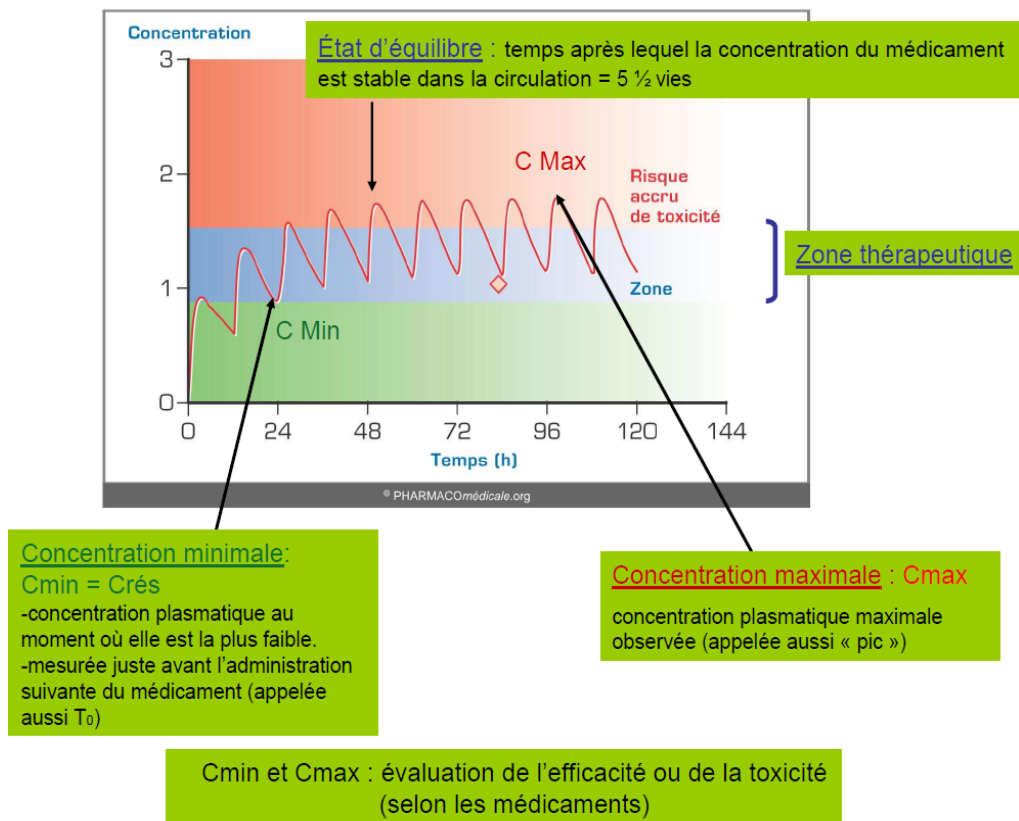


Figure 5: Différents paramètres pharmacocinétiques dans le dosage des médicaments.[25]

2.6 Pharmacodynamique

2.6.1 Définition

La pharmacodynamique est une branche de la pharmacologie qui décrit les effets du médicament sur l'organisme, c'est-à-dire à la fois les bénéfices et les effets secondaires. C'est l'étude détaillée de l'interaction entre récepteur et substance active. Cette réponse est une composante de l'effet thérapeutique recherché. Lors de cette étape, la substance active quitte le système sanguin pour diffuser jusqu'au site d'action dans l'organisme cible, et se combine avec un récepteur, une enzyme ou une structure cellulaire quelconque pour provoquer une réponse. L'objectif étant d'expliquer par quel mécanisme un effet se produit sur une cellule, un tissu ou un organe.[26]

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

- Un trouble ou une maladie
- Vieillesse

- D'autres médicaments

Les pathologies qui affectent les réponses pharmacodynamiques comprennent les mutations génétiques, la thyrotoxicose, la malnutrition, la myasthénie, la maladie de Parkinson et certains types de diabètes insulino-résistants. Ces pathologies peuvent modifier la fixation au récepteur, modifier le taux de protéines qui lient le médicament ou diminuer la sensibilité des récepteurs.[27]

2.7 Relation dose-effet

La relation entre la dose administrée et les effets d'un médicament est complexe et dépend à la fois des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du médicament chez le malade à traiter.

Ainsi, l'administration d'une même dose de médicament produit rarement les mêmes effets chez un groupe de patients donné. En effet de nombreux facteurs de variation intra- et inter-individuels conditionnent la réponse au médicament. Ces facteurs peuvent être d'ordre pharmacocinétique, liés au devenir du médicament dans l'organisme, et d'ordre pharmacodynamique, liés à la réponse de l'organisme au médicament.

2.8 Facteurs de variabilité de la réponse aux médicaments:

Les effets pharmacologiques d'un médicament peuvent changer d'un individu à l'autre (variabilité interindividuelle) ou, pour un même sujet d'un moment à un autre (variabilité intra individuelle). Pour des raisons liées à la modification de la pharmacocinétique, de la pharmacodynamique (aussi bien pour les effets bénéfiques que pour les effets indésirables).

De nombreux facteurs contribuent à cette variabilité en agissant sur les étapes clé du devenir d'un médicament dans l'organisme que sont l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des médicaments (A, D, M, E). Les enfants, les nourrissons, les nouveau-nés et les femmes enceintes ont des caractéristiques PK particulières), pathologique (insuffisance rénale, hépatique, cardiaque, pathologie endocrinienne...), environ ne mentale ou liées a un médicament lui-même et plus encore du fait d'interactions médicamenteuses (déplacement sur les protéines de transport, inhibitions ou inductions d'enzymes telles les CYP). [28]

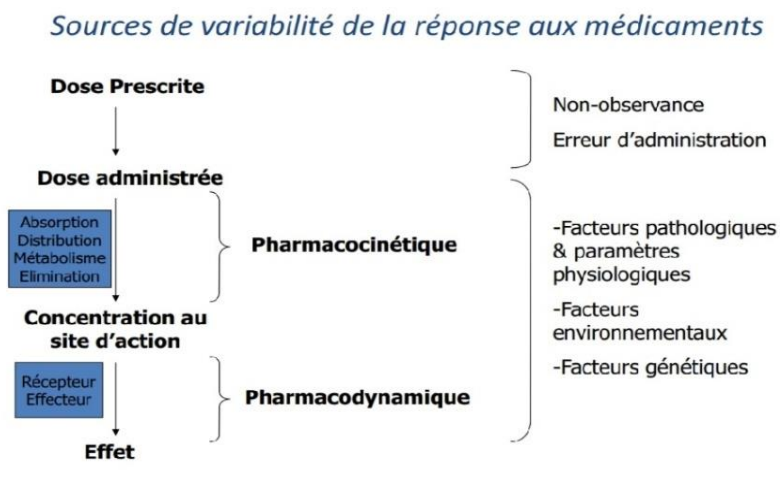


Figure 6: Sources de variabilité de la réponse aux médicaments. [29]

2.8.1 Sources de variabilité peuvent être de nature physiologique

Les principales sources de variabilité d'origine physiologique sont l'âge, le sexe, l'obésité, et la grossesse principalement en raison de la pharmacocinétique altérée associée à ces différents états.

2.8.1.1 Les sujets âgés

L'âge est un facteur de variabilité important :

- Les modifications d'efficacité ou de durée d'action des médicaments sont associées à des altérations des récepteurs, des voies de signalisation, du fonctionnement cellulaire, de l'homéostasie physiologique. Il est souvent difficile de dissocier, les interférences de type pharmacodynamique des modifications pharmacocinétiques et des pathologies fréquemment associées à cette période de la vie altération hépatiques : diminution du métabolisme, altération de la fonction rénale.
- «Dénutrition»: modification des protéines sanguines, hypo albuminémie augmentation de la fraction libre active.

2.8.1.2 Prématuré, nouveau-né, enfants

L'immaturation enzymatique explique probablement une efficacité et une tolérance particulière de certains médicaments.

2.8.1.3 La femme enceinte

Les modifications physiologiques liées à la grossesse entraînent des

modifications pharmacocinétiques pouvant avoir des conséquences sur les effets du médicament.

Dans le cas spécifique de la grossesse, les risques sont essentiellement liés à l'exposition du fœtus ou du nouveau-né pour les femmes allaitant.

- Modification du volume distribution
- Altérations des fonctions hépatiques et rénales.[30]

2.8.2 Sources de variabilité peuvent être de nature pathologique

Deux grandes pathologies modifient la pharmacocinétique des médicaments :

2.8.2.1 Insuffisance rénale

C'est une pathologie fréquente et essentiellement une source de variabilité pharmacocinétique mais il existe également quelques exemples de modifications pharmacodynamiques

- Diminution la fixation aux protéines plasmatiques
- Diminution de l'élimination urinaire et filtration glomérulaire. [31]

L'évaluation de la fonction rénale doit être évaluée avant toute mise en route d'un traitement médicamenteux afin de détecter une insuffisance rénale niveau aiguë ou chronique. Le niveau insuffisance rénale va conditionner le niveau à adaptation de posologie et les modalités d'administration des médicaments. Si l'insuffisance rénale affecte peu les phases d'absorption de distribution et de métabolisme, en revanche L'excrétion rénale est extrêmement impactée.

Facteur de variabilité	Absorption intestinale (F)	Distribution Tissulaire (Vd)	Métabolisme hépatique	Excrétion hépatique	Excrétion rénale	T 1/2
Insuffisance rénale	Normale	Normal à ↑ (↑ de la fraction libre)	Normal (↓ en cas d'insuffisance rénale sévère)	Normale	↓ proportionnellement à la baisse de la clairance de la créat.	↑ pour les médicaments à élimination rénale

Figure 7: Impact de la fonction rénale sur le système ADME. [32]

La diminution de l'élimination rénale des mdts va être proportionnelle à la baisse de la clairance de la créatinine. Il en résulte une augmentation des 1/2 vies des mdts qui ont une élimination rénale majoritaire et plus Les médicaments vont s'accumuler donc risquent

d'entraîner des effets indésirables, Le phénomène problématique Pour les médicaments néphrotoxique.[32]

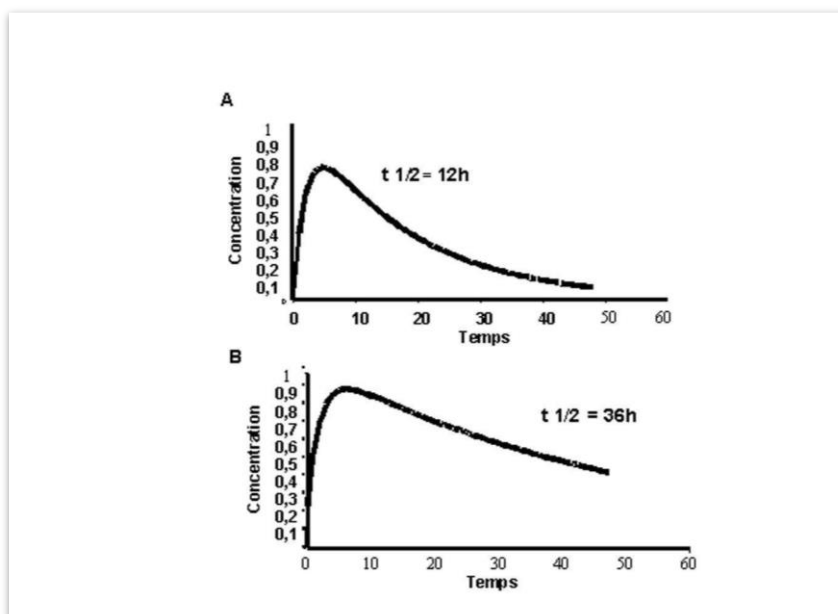


Figure 8 : Impact de la fonction rénale sur la demi-vie d'un médicament. [22]

2.8.2.2 Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique correspond à l'incapacité du foie à remplir sa fonction :

- Élimination de certains déchets
- Synthèse de nombreuses substances biologiques indispensables à l'organisme : albumine, cholestérol et facteurs de coagulation.

Par conséquent, l'insuffisance hépatique lors de phases avancées on peut voir des anastomoses qui conduisent à court-circuiter le métabolisme pré-systémique (Effet de premier passage) ce qui peut augmenter la biodisponibilité des médicaments qui ont un fort effet de premier passage, une hypoalbuminémie donc diminution des liaisons aux protéines plasmatiques donc une augmentation du volume de distribution et de la clairance des médicaments très liés aux protéines plasmatiques, qui vont donc se trouver majoritairement sous forme libre et donc plus facilement éliminables par l'organisme.[32]

2.8.2.3 Sources de variabilité peuvent être de nature génétique

Certaines modifications de gènes vont intervenir dans des variations individuelles de la réponse aux xénobiotiques et, plus particulièrement, aux médicaments, ces variations sont :

- Cinétique du médicament (ADME = Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination).
- Pharmacodynamie du médicament par modifications des cibles pharmacologiques (Récepteurs cibles, enzymes...).

Ces connaissances sont appliquées ou applicables à l'adaptation de certains traitements à chaque patient.[33]

Chapitre 3 :
Dosage des
médicaments
dans
l'organisme

A. Dosage des médicaments dans les milieux biologiques

3.1 Définition

Le dosage des médicaments correspondant : à la mesure de la quantité d'un médicament administré sous forme d'unité au niveau de l'organisme à un temps T, plus la dose administrée est importante plus la quantité est importante.

Un dosage de médicament n'est valide et interprétable que si :

- Il a été effectué à l'état d'équilibre des concentrations sanguines.
- L'horaire d'administration du médicament et du prélèvement permet de connaître le taux résiduel.
- Il concerne la ou les formes pharmacologiquement actives.
- Il a été réalisé sur la matrice biologique adéquate[34].

3.2 Intérêt du dosage des médicaments

À ce titre, le dosage des médicaments dans les milieux biologiques est devenu une source d'information indispensable dans de nombreux domaines, donc il permet :

- Le contrôle de la prise de médicaments en médecine sportive (dopage, stupéfiant).
- Le contrôle de l'intoxication.
- La détermination des paramètres pharmacocinétiques lors du développement de nouvelles substances médicamenteuses.
- L'étude de bioéquivalence entre formulations ayant la même visée thérapeutique.
- Le suivi thérapeutique dans le milieu hospitalier pour adapter la posologie.
- d'affirmer si le malade a pris ou non le médicament prescrit et éventuellement a une posologie satisfaisante.[35]
- Limiter le gaspillage des médicaments.
- L'individualisation de la posologie en prise en compte des facteurs individuels.
- pour optimiser une posologie : certains effets secondaires peuvent en effet évoluer à bas bruit et ne survenir qu'après un temps relativement long de traitement, leur apparition peut être retardée voire évitée en recherchant la dose minimale efficace par l'analyse des concentrations plasmatiques.
- Un autre intérêt du contrôle des taux sanguins est la vérification de la soumission du patient à la prescription. Ce problème est particulièrement important en neuropsychiatrie, et la discrimination entre l'absence réelle d'effet thérapeutique et le refus de prendre

ou de prendre régulièrement le médicament est un élément d'information essentiel pour une conduite rationnelle du traitement. La vérification de la soumission des malades est aussi très importante dans les thérapeutiques prolongées.[36]

3.3 Milieux biologiques de dosage

Il y a plusieurs échantillon biologique, peuvent servir de support au dosage des médicaments, les milieux biologiques les plus fréquemment sont le plasma, le sérum et l'urine, toutefois, compte tenu de la distribution de certains médicaments dans l'organisme, l'analyse de la salive, de la bile ou de liquide céphalorachidien peut parfois s'avérer fort utile.[37]

La substance administrée dans un organisme pénètre dans tous les organes et s'intègre dans le bulbe du cheveu.

Les milieux classiques du sang et de l'urine restent les seules utilisables en immunochimie. Les milieux alternatifs sont la salive et les cheveux. Elles peuvent être utilisées en chromatographie.[38]

Tableau 4 : Milieux biologiques de dosage et ses avantages[37]–[40]

Milieux biologiques	Avantages
<p>Sang : est un liquide biologique qui présente le plus d'intérêt du dosage, d'une part il est le plus important vecteur de médicament dans le corps humain, et d'autre part, l'activité thérapeutique du médicament est étroitement liée à sa concentration sanguine</p>	<ul style="list-style-type: none"> • le mieux corrélé à la toxicité (facteur de gravité, facteur pronostic). • ce fait le milieu de choix à analyser dans le cadre de la prise en charge d'une intoxication grave. • L'inconvénient est que ce prélèvement est invasif, toutes les substances ingérées ne peuvent pas être dépistées, à l'instar les stupéfiants
<p>Urine : Les urines constituent un milieu intéressant, en complément du sang. Leur analyse apporte des informations cumulatives sur la consommation des xénobiotiques au cours des 24 à 48 heures précédant le recueil.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pour les médicaments ou les substances illicites dont l'élimination sanguine est rapide en raison d'une demi-vie brève ou/et d'une forte fixation tissulaire, • Un examen toxicologique urinaire est indiqué. • Il doit également être réalisé si les résultats de l'analyse sanguine ne permettent pas d'expliquer la symptomatologie clinique présentée par le malade.
<p>Cheveux : La matrice cheveux a l'avantage d'augmenter la durée de la fenêtre de détection d'une drogue ou d'un médicament.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cette matrice cheveu est qu'elle permet de mettre en évidence à la fois une exposition chronique à une drogue. • Ne nécessite pas un prélèvement invasif et le prélèvement peut se faire trois à cinq semaines après.

3.4 Processus du dosage

Toutes les étapes comprises entre le prélèvement et le résultat d'un dosage de médicament dans un milieu biologique doivent respecter, comme toute autre analyse, les exigences réglementaires dans le domaine de la biologie.

Le matériel de prélèvement, le tube de recueil, l'anticoagulant doivent être appropriés, les conditions de transport doivent être connues et respectées, une feuille de suivi indiquant ces conditions et les renseignements chronologiques et clinico-biologiques doit accompagner le prélèvement.

La méthode de dosage, validée, doit être adaptée au but du dosage, en particulier en fonction du degré d'urgence, de la sévérité, de la plage de concentrations, de la précision souhaitée.

Chaque série de dosages est validée sur le plan analytique en tenant compte notamment des résultats des contrôles de qualité l'évaluation externe de la qualité se fait par le contrôle de qualité national pour les molécules qui y figurent ou d'aide de programmes organisée par des groupements biologiques.

3.4.1 Phase pré-analytique

Le terme pré-analytique inclut tout ce qui se passe avant de procéder au test dans l'analyseur. Elle commence au niveau de la prescription et se termine avec le transport de l'échantillon, cela part donc de la qualité du prélèvement (exemple : prise de sang difficile), du type de tube utilisé, du volume de remplissage du tube, du délai d'envoi et inclut aussi les conditions d'envoi (Chaleur, lumière...).[41]

3.4.1.1 Recueil des informations

L'analyse nécessite souvent des informations sur le patient, le prélèvement et le traitement. Ces informations sont très utiles, voire même indispensables, pour interpréter correctement le résultat et répondre au questionnement clinique.

Tableau 5 : Informations obligatoires et supplémentaires lors d'un dosage de médicament.[42]

Type	Information	Remarque
Données du Patient	<ul style="list-style-type: none"> -Nom, Numéro d'identification, Date de naissance -Poids, Taille, Fonction, organique perturbée -Bilan : hépatique, rénal et hématologique. 	<ul style="list-style-type: none"> Identification obligatoire -Peuvent expliquer des concentrations plasmatiques inattendues et/ou des paramètres pharmacocinétiques altérés -Nécessaires pour l'adaptation posologique
Données sur l'échantillon	<ul style="list-style-type: none"> -Nature de l'échantillon 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et analyse correcte de l'échantillon
Données sur le traitement	<ul style="list-style-type: none"> -Date du début du traitement -Dernier changement de la posologie -Moment de la dernière administration Posologie et intervalle -Voie d'administration -Durée de perfusion si IV -Date et heure du prélèvement -Indication du traitement -Indication du dosage 	<ul style="list-style-type: none"> - Obligatoire pour une interprétation correcte du résultat. -Obligatoire pour l'estimation des paramètres pharmacocinétiques.

3.4.1.2 Prélèvement

Il est indispensable, pour situer le prélèvement destiné à un dosage de médicament dans la chronologie des événements chez le patient, puisque la concentration du médicament dépend fortement du moment du prélèvement par rapport au début du traitement et la dernière administration et la posologie, mais aussi de la voie d'administration et de la formulation galénique. Ceci est le minimum nécessaire pour interpréter un résultat. En effet, il faut savoir

si le dosage est réalisé à l'état d'équilibre ou non, avant prise du médicament (taux résiduel), au temps du pic plasmatique ou à tout autre temps même si le prélèvement est réalisé dans l'urgence, au moment de signes toxiques par exemple.

Il peut exister des recommandations particulières par exemple :

- L'héparine est déconseillée pour le dosage des aminosides par immuno-enzymologie, il doit lui être préféré soit l'EDTA, soit du citrate.
- Pour le dosage du valproate, le plasma recueilli sur le citrate est déconseillé : les concentrations d'acide valproïque total ou libre dans ce cas sont inférieures à celles mesurées dans le sérum ou le plasma recueillis sur héparine ou EDTA.[41]

3.4.1.3 Transport et Conservation du prélèvement

Les conditions de conservation de l'analyte à doser dans le milieu biologique doivent être connues et respectées depuis le prélèvement jusqu'à la mise en œuvre du dosage :

- Le délai et la température de conservation entre le prélèvement et la centrifugation sont à prendre en compte.
- La température de conservation du plasma, du sérum ou du sang total est à (+4°C, -20°C ou -80°C) très souvent, la stabilité de l'échantillon est démontrée en 24 h à 2-8°C.[43]

3.4.2 Phase analytique

3.4.2.1 Choix de la méthode

Le choix est fonction des conditions particulières inhérentes à chaque site de dosages (laboratoire polyvalent ou non,...). Les caractéristiques de la méthode choisie doivent répondre mieux au but du dosage et à son degré d'urgence :

- Recherche qualitative.
- Dosage en cas d'intoxication.
- Suivi thérapeutique.
- Etude pharmacocinétique.

Ainsi, la limite de quantification, la sensibilité, les limites de linéarité, la spécificité sont différentes selon qu'on recherche une intoxication ou que l'on réalise un dosage pour suivi thérapeutique avec ajustement de posologie possible. Le temps passé à l'exécution de l'analyse, ainsi que son prix de revient sont également des éléments à prendre en compte.

3.5 Méthodes de dosage

Les méthodes de peuvent être divisées en deux type: les méthodes immunochimiques et les méthodes chromatographiques. Toute technique utilisée pour l'administration de médicaments doit être préalablement validée.

3.5.1 Méthode de dosage immunochimique

Les méthodes immunochimiques utilisée un anticorps spécifique de la molécule doser ou de la recherche en toxicologie, ainsi qu'une forme marquée de ce même composé. La mise en présence d'une quantité connue d'anticorps, de molécule spécifique marquée et d'une quantité inconnue de molécules à doser provenant d'un échantillon, va entraîner la formation de deux types de complexes antigène-anticorps entrant en compétition, l'un avec la molécule marquée, l'autre avec la molécule à doser. Le nombre de molécules marquées se fixant à l'anticorps est inversement proportionnel au nombre de molécules non marquées initialement présentes dans l'échantillon à doser. Il existe ensuite deux méthodes principales de quantification de la réaction : les méthodes en phase homogène et les méthodes en phase hétérogène.[44]

3.5.1.1 Avantage de cette méthode est

- La rapidité.
- Elles sont automatisables et il n'y a pas de phase préliminaire d'extraction.
- La spécificité et la sensibilité de ces méthodes est acceptable d'un point de vue clinique.
- Répondre au diagnostic d'urgence d'une intoxication.

3.5.1.2 Inconvénients de cette méthode est

- La spécificité et la sensibilité, dépendantes des kits commercialisés et de la classe recherchée.
- Toutes les molécules ne sont pas toujours très bien reconnues par cette technique, notamment les benzodiazépines. Le zolpidem et le zopiclone, qui sont des assimilés, ne sont jamais reconnues par cette méthode de dépistage. Pour les amphétamines, certains kits existent mais sont dirigés contre les substances licites et pas contre les illicites, Il faut donc se méfier. Les résultats peuvent être discordants en fonction des kits.

3.5.1.3 Milieux utilisables avec cette méthode

Ils sont essentiellement le sang pour tout ce qui est médicamenteux Et particulièrement dans les urines pour la recherche de stupéfiants. Il existe cependant de nouvelles techniques de dépistage de drogues sur sérum, plasma, sang total même post-mortem et cheveux qui fonctionnent très bien.[45]

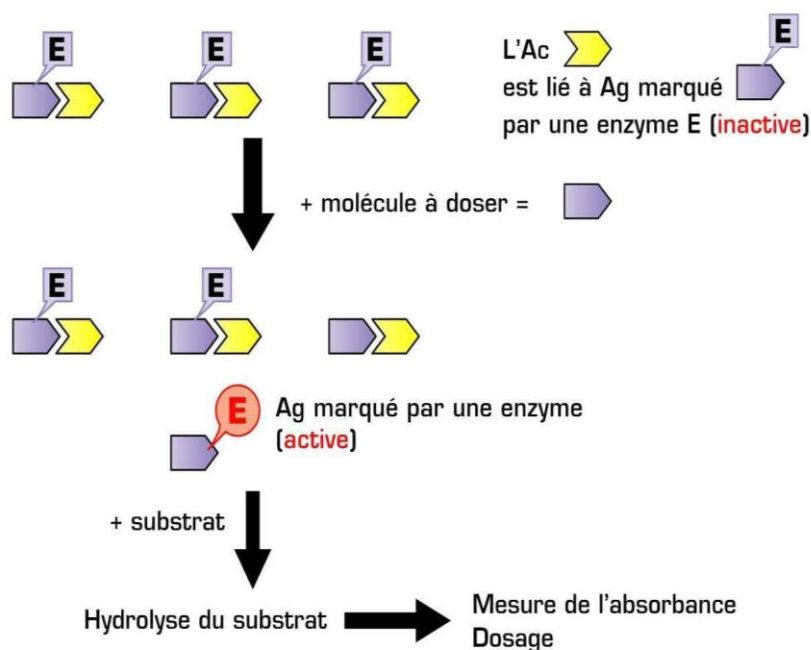


Figure 9 : Principe de la méthode immunochimique. [44]

3.5.2 Méthode chromatographique

Une technique de séparation qui permet d'analyser le mélange en individualisant les différents constituants de ce mélange (qui sera la matrice biologique, sang, urine, etc.). En fonction de la nature des composés, une fois les molécules séparées, on les quantifie par l'utilisation de détecteurs. « Le spectromètre de masse est le détecteur actuel qui a le vent en poupe. Il commence à se généraliser dans tous les laboratoires ».

Il y a deux types de méthodes chromatographiques existant pour le dosage du médicament : les méthodes par chromatographie gazeuse et celles par chromatographie liquide

3.5.2.1 Avantages

Elles permettent de doser le métabolite directement alors que les kits immunochimiques commerciaux dose davantage une molécule, mais rarement le métabolite actif.

Les méthodes chromatographiques sont applicables à tous les médicaments lorsque les kits commerciaux ne permettent de doser que le médicament spécifique ce kit.

3.5.2.2 Inconvénients

- C'est une techniques longue car Il y a trois étapes indispensables: la phase d'extraction de l'échantillon, la chromatographie parfois longue et la période de détection en spectrographie de masse.
- Difficilement utilisables pour répondre aux urgences, le délai étant de 4h.
- Elles nécessitent un équipement plus coûteux que l'immunochimie.[45]

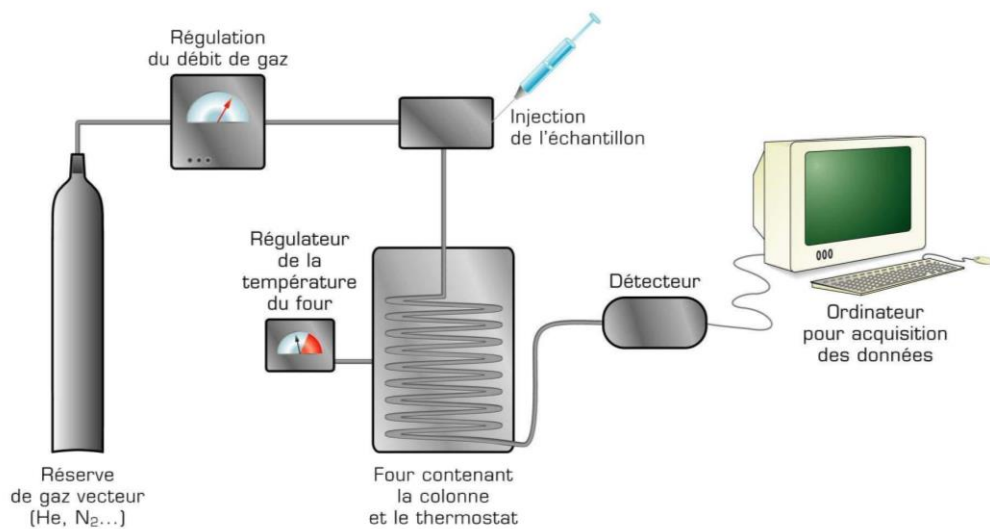


Figure 10 : Méthodes en chromatographie gazeuse. [44]

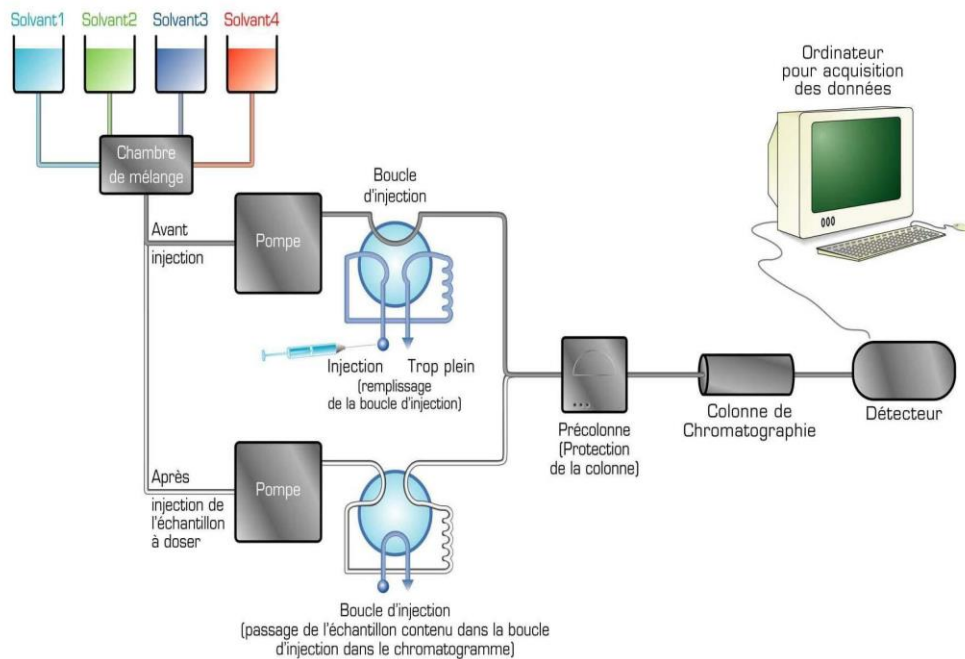


Figure 11 : Méthodes en chromatographie liquide. [44]

Chapitre 4 :

Suivi

thérapeutique

pharmacologique

Suivi thérapeutique pharmacologique des médicaments

La demande d'un dosage sanguin de médicament s'inscrit dans le cadre global du « suivi thérapeutique des médicaments ». [2]

Les réponses aux médicaments varient d'une personne à l'autre: d'administration d'une même dose d'un médicament à différents patients entraîne des effets pharmacologiques de nature et d'intensités très différentes.

Ces effets résultent généralement de modifications de la pharmacocinétique des médicaments: absorption, distribution, métabolisme et élimination, entraînant des modifications de leur biodisponibilité. Deux facteurs doivent être pris en compte : la maladie dont souffre le patient et le médicament associé, car de nombreuses interactions médicamenteuses peuvent altérer la pharmacocinétique du médicament et ainsi produire des effets thérapeutiques attendus différents.[46]

4.1 Définition

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) ou Therapeutic Drug Monitoring pour les Anglo-Saxons.

Selon l'association internationale du suivi pharmacologique de toxicologie clinique (IATDMCT) : "Le suivi thérapeutique est une approche pluridisciplinaire dont l'objectif principal est d'améliorer le bien-être du malade. Elle consiste, à partir de mesures de concentrations sanguines en médicament, à déterminer une dose thérapeutique optimale si une adaptation de posologie est nécessaire le STP permet de remplacer un objectif clinique par une objective pharmacocinétique. Par ailleurs et en prenant en compte les facteurs de variation d'ordre pharmacocinétique ».

Le STP consiste donc en un suivi pharmacocinétique, fondé sur le dosage des médicaments dans les milieux biologiques du patient (en général dans le sang), et l'interprétation des résultats de ces dosages, en vue d'individualiser leurs posologies.

Le STP permet au clinicien :

- D'augmenter l'efficacité clinique.
- De minimiser le risque toxique.
- Et d'améliorer la qualité des soins réduisant les incertitudes de la prévision.[47]

Les 3 principales étapes du STP sont les suivantes :

- Mesure des concentrations plasmatiques d'un médicament.

- Interprétation des valeurs obtenues.
- Proposition d'ajustement ou d'individualisation de posologie ou maintien de la posologie initiale.[48]

4.2 L'objectif du suivi thérapeutique pharmacologique

- Diminuer le taux d'échecs thérapeutiques (liés à une mauvaise observance ou à une dose insuffisante).
- Diminuer la fréquence des effets indésirables et/ou toxiques des médicaments (liés à une dose excessive).
- Maintenir les concentrations d'un médicament à l'intérieur d'un écart thérapeutique.
- Augmenter l'efficacité clinique du médicament et de minimiser leurs effets toxique.
- Adaptation individuelle de la posologie. [48]

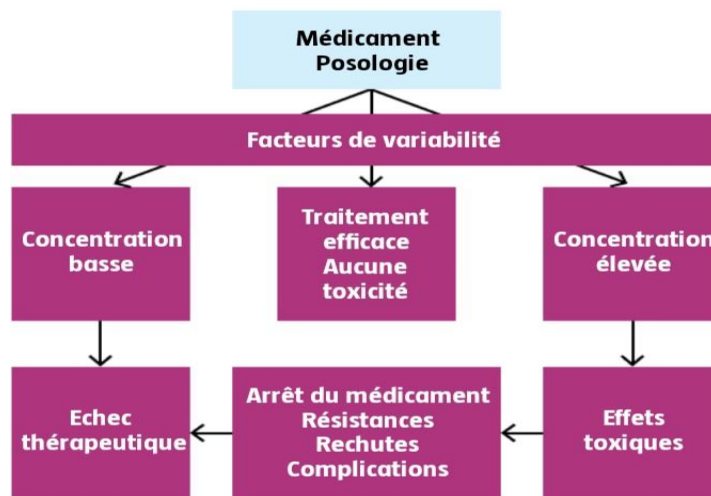


Figure 12 : Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique dans l'optimisation du traitement. [49]

4.3 Médicaments ne faisant pas l'objet du suivi thérapeutique pharmacologique

En pratique, la plupart des traitements à long terme doivent être pilotés d'une manière ou d'une autre pour mesurer l'effet d'un médicament soit directement en quantifiant la réponse au traitement, soit indirectement via des biomarqueurs.[50]

Tableau 6: Mesure directe et indirecte l'effet d'un médicament. [2]

Mesure directe	Mesure indirecte
Les antihypertenseurs : la mesure de la pression artérielle	Certains anticancéreux : la posologie est adaptée en fonction du nombre polynucléaires neutrophile
Les antidiabétiques: la mesure de la glycémie.	Les diurétiques : en fonction d'ionogramme
Les antalgiques: par le contrôle de la douleur.	L'anti thrombotique : en fonction des paramètres de coagulation
	L'anti arythmique : en fonction d'ECG

4.4 Cartières des médicaments concernés par suivi thérapeutique pharmacologique

Le dosage des concentrations sanguines d'un médicament n'a de sens que si ce dernier possède certaines caractéristiques précises.

Tableau 7: Caractéristiques requises pour qu'un médicament soit candidat à un programme de suivi thérapeutique pharmacologique[12]

Caractéristiques requises pour qu'un médicament soit candidat à un programme de STP	
Analytiques	Disponibilité d'une méthode de dosage appropriée à un coût supportable
Pharmacocinétiques	<ul style="list-style-type: none"> • Connaissances pharmacocinétiques adéquates sur le médicament (incluant la sous-population considérée) • Forte variabilité inter individuelle de la disposition du médicament dans l'organisme • Paramètres pharmacocinétiques individuels peu prévisibles (variabilité intrinsèque ou facteurs confondants) • variabilité intra-individuelle de la disposition du médicament
Pharmacodynamique	<ul style="list-style-type: none"> • Connaissances pharmacodynamiques adéquates sur le médicament • Effet pharmacologique relié de manière consistante à la concentration sanguine • Effet pharmacologique reproductible sur une période de temps étendue Marge thérapeutique étroite (c'est-à-dire faible différence entre concentrations efficaces et toxiques) • Effets réversibles en cas d'adaptation posologique
clinique	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de marqueurs facilement mesurables pour le suivi (comme l'INR, par exemple, marqueur adéquat pour l'anticoagulant orale) • Intervalle thérapeutique établi et validé en clinique (concentrations cibles) • Démonstration on d'un meilleur suivi basé sur le STP plutôt que sur le seul jugement clinique

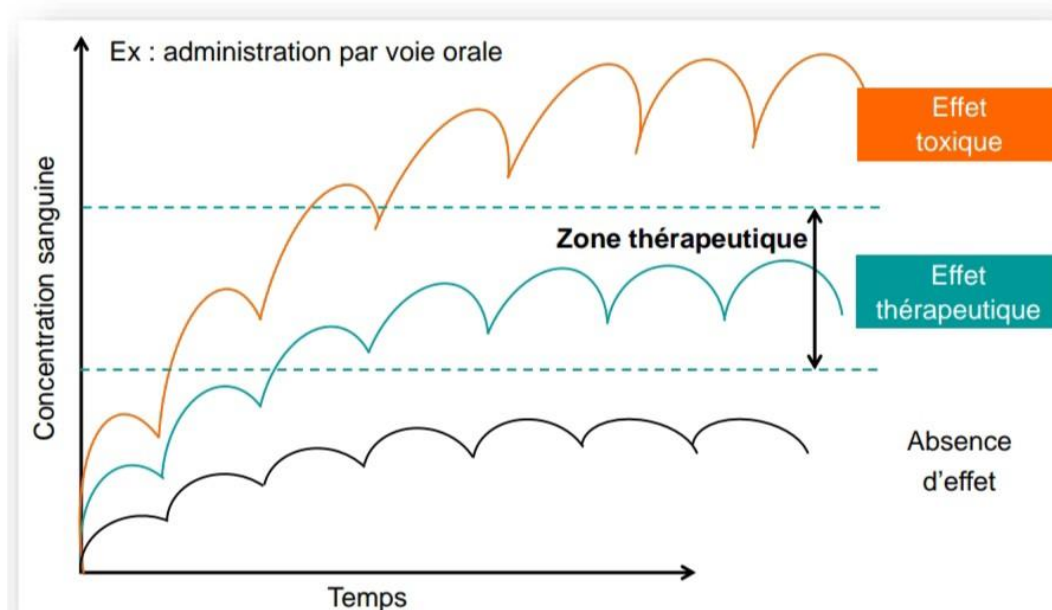


Figure 13: Le concept de zone thérapeutique. [51]

4.5 Indication du suivi thérapeutique pharmacologique

Il y a des situations cliniques dans lesquelles il peut être souhaitable d'effectuer le dosage sanguin d'un médicament. Ce dosage s'inscrit généralement dans le cadre d'une adaptation posologique et d'une individualisation de traitement.

Tableau 8: Situations motivant le recours à un dosage sanguin de médicament pour stp.[53]

Situation	Objectif	Exemple
Réponse insuffisante au traitement	Distingue entre résistance pharmacologique (concentration suffisante) ou défaut d'exposition (concentration insuffisante) appelant une adaptation posologique	Crises convulsives survenant malgré un traitement antiépileptique
Suspicion de toxicité	Confirmer le diagnostic d'intoxication (volontaire ou involontaire) et au besoin, adapter la posologie	Survenue de symptômes gastro-intestinaux sous digoxine

Manifestations cliniques ambiguës	Distinguer entre réponse insuffisante ou toxicité	Augmentation de créatine chez un greffé rénal sous ciclosporine
Dysfonction d'organe	Prévenir les conséquences sur l'imprégnation médicamenteuse en adaptant la posologie	Adaptation de la dose de gentamicine en rapport avec la fonction rénale
Interaction médicamenteuse	Prévenir les conséquences en adaptant la posologie	Suivi des antirétroviraux chez un patient VIH recevant la rifampicine
Economie de médicament	Limiter à l'indispensable la prescription d'un produit cher ou disponible en faible quantité	Contrôle d'un facteur de coagulation chez l'hémophile substitué

4.6 Classe de médicaments dont le dosage (STP) est disponible

- Médicaments à visée cardiaque: la digoxine, hétéroside cardiotonique utilisé dans les insuffisances cardiaques
- Les antibiotiques:
 - les aminosides (notamment gentamycine, amikacine, nétilmicine, tobramycine
 - glycopeptides : vancomycine.
- les immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus, acide mycophenolique.
- Les antiviraux et antirétroviraux: ganciclovir, saquinavir, ritonavir, nelfinavir, ndinavir, amprenavir, lopinavir.
- La théophylline: médicament broncho-dilatateur, utilisé dans traitement de l'asthme.
- Les médicaments psychotropes: lithium, amitriptyline, clomipramine, nortriptyline, clozapine, imipramine, notriptyline.
- Les antiépileptiques: acide valproïque, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, thiopental lamotrigine, oxcarbazépine. [52]

4.6.1 Dosage des antibiotiques pour suivi thérapeutique pharmacologique

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la résistance aux antibiotiques est désormais reconnue comme une menace croissante pour la santé mondiale. Les antibiotiques sont l'un des médicaments les plus utilisés au monde. Leur bon usage[54], à l'aide d'un dosage certain de certaines familles d'antibiotiques dans les liquides biologiques sont intéressants pour le suivi de l'efficacité thérapeutique, l'adaptation posologique destinée à éviter d'une part le sous-dosage et l'apparition de résistances microbiennes et d'autre part le surdosage avec la survenue d'effets secondaires et la toxicité de la molécule[53]. Le STP des antibiotiques jouent progressivement un rôle majeur dans l'optimisation des traitements. Dans les années à venir, il serait intéressant d'étendre l'offre de STP des antibiotiques afin d'améliorer la prise en charge des patients.[48]

Parmi ces familles d'ATB sont candidats idéals pour la pratique du STP, les glycopeptides (vancomycine,) et (gentamicine, amikacine , tobramycine ...etc), elles sont connus par son action antibactérienne à large spectre, mais aussi principalement par ses nombreux effets secondaires: la néphrotoxicité et l'ototoxicité. Pour ces derniers, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a récemment rappelé la nécessité d'une individualisation de la posologie, et définie détail la place et l'importance des dosages sanguins.[55]

4.6.1.1 Gentamicine

La gentamicine est un antibiotique faisant partie de la famille des aminoglycosides (ou aminosides), possèdent un intérêt thérapeutique certain dans les infections sévères bactéricide en milieu hospitalier contre de nombreuses bactéries Gram négatif et Gram positif, principalement dans les traitements contre les bactéries aérobies à Gram négatif.[56]

La gentamicine est utilisée dans le traitement d'infections très divers (reins, organes génitaux, voies respiratoires, tractus gastro-intestinal...) causées par les germes sensibles à l'antibiotique.[57]

4.6.1.1.1 Propriétés Pharmacocinétique

- La structure polychargée de la gentamicine limite sa distribution dans le liquide extracellulaire dans un premier temps.
- La gentamicine ne traverse pas les membranes cellulaires, à l'exception des cellules du rein, où elle s'accumule dans le cortex, et de l'oreille interne.

- La demi-vie de la gentamicine est de 1.5 à 3 heures chez l'adulte ayant une fonction rénale normale.
- La gentamicine n'est pratiquement pas métabolisée par l'organisme humain et est éliminée sous forme inchangée par filtration glomérulaire dans les urines.[58]
- A cause de son faible lipophile, l'absorption intestinale de la gentamicine est limitée ainsi que la pénétration dans le liquide céphalorachidien. Pour une utilisation systémique, une administration parentérale (intraveineuse ou intramusculaire) est nécessaire.[59]

4.6.1.1.2 Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine

Pour d'optimiser leur efficacité et de limiter l'apparition de résistance, ils doivent être utilisés dès le départ à des doses efficace. Cependant, la durée du traitement doit être limitée pour minimiser la toxicité due à leur accumulation dans certains tissus (oreille interne et cortex rénal),[60]son utilisation avec une ototoxicité survient chez 2 à 3% des patients et une néphrotoxicité est également survenue rapport,[60] ont estimé que 6 et 26% des patients recevant de la gentamicine développent une insuffisance rénale.[61]

4.6.1.1.3 Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine

Il est justifié par :

- Possède un index thérapeutique étroit[62] : Une efficacité et une toxicité liées aux concentrations :
 - L'efficacité étant dépendante de l'obtention d'une concentration maximale (C_{max}) élevée.
 - La toxicité (néphrotoxicité et ototoxicité) est associée à des concentrations résiduelles (C_{min}) trop élevées, reflétant leur accumulation cellulaire.
- Lorsque le traitement doit dépasser 7 jours[63]
- Importante Une variabilité pharmacocinétique intra- et inter-individuelle associée à un volume de distribution et une élimination rénale variable.[63]
- La posologie doit être ajustée en fonction de la sensibilité du germe isolé chez le patient.[59]

4.6.1.1.4 Le suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine en pratique

Le dosage des aminosides s'effectue sur sérum, le sang devant donc être prélevé sur tube sec sans anticoagulant (bouchon rouge), et peut s'effectuer par techniques immunologiques ou par chromatographie.[64]

4.6.1.1.5 Patients concernés à la suivi thérapeutique pharmacologique de gentamycine

Le dosage de la gentamycine est raisonnable pour les patients à risque d'avoir une Cmax trop faible ou de Cmin trop élevée.

- Dans tous les cas où le volume de distribution (Vd) est augmenté on obtiendra une Cmax trop faible et peut être inefficace. La gentamycine ne se distribuant que dans l'eau extracellulaire, une élévation du Vd peut survenir chez les patients en zone 3 (ascite, œdème, etc.), les nouveau-nés, les grands brûlés, les hémopathies malignes ou la mucoviscidose,...
- Une Cmin excessive est obtenu dans tous les cas avec une élimination réduite, potentiellement toxique. Etant donné que la gentamycine est éliminée par filtration glomérulaire exclusive sans métabolisme préalable, une clairance réduite est rencontrée chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale, les personnes âgées, les prématurés, etc.[59]

Selon l'étude qui réalise au niveau du service de toxicologie du CHU de Sétif en Algérie : Le suivi thérapeutique du traitement de la gentamicine peut améliorer son efficacité et réduire sa toxicité, ce qui peut se traduire par des avantages cliniques et économiques. Les modèles pharmacocinétiques permettent d'estimer les paramètres individuels du patient et de calculer les doses nécessaires pour atteindre des concentrations cibles définies. Cela permet de rationaliser l'utilisation des aminoglycosides. Ce cas illustre la nécessité d'ajustements de la dose initiale en fonction des caractéristiques du patient et d'une réévaluation périodique des patients pour tenir compte de la variabilité intra-individuelle afin de garantir l'efficacité du traitement par aminoglycosides.

4.6.2 Dosage des immunosuppresseurs dans le sang

4.6.2.1 Introduction :[65]

Les immunosuppresseurs sont des médicaments ayant démontré leur efficacité dans la prévention du rejet de transplantation d'organe solide

La transplantation d'organe demeure le traitement de dernier recours de la perte de fonction définitive du cœur, du foie, des poumons, des reins.... L'implantation de ces organes transplantés va induire chez le receveur une réaction immunitaire, laquelle peut conduire au rejet de la greffe et à la perte du greffon. Afin de limiter cette réaction immunitaire, les patients bénéficiant d'une transplantation vont être traités par des médicaments Immunosuppresseurs (IS) dont l'objectif est de limiter la réaction immunitaire de l'hôte contre le greffon. Ces médicaments appartiennent à plusieurs classes médicamenteuses : les corticoïdes, les inhibiteurs de calcineurine (CaN) (ciclosporine et tacrolimus), les inhibiteurs de la mammalian target of rapamycin (m-TOR) (sirolimus et éverolimus), les antimétabolites (acidemycophénolique et azathioprine) et les anticorps (immunoglobulines antilymphocytaires, basiliximab, bélatacept, rituximab et alemtuzumab).

Les immunosuppresseurs ont une marge thérapeutique étroite, possèdent une pharmacocinétique très variable et une efficacité difficile à évaluer. Les risques de sous-dosage ou de toxicité ne sont pas négligeables; aussi un suivi thérapeutique très régulier dès l'instauration du traitement est indispensable pour individualiser la posologie sur la base de la concentration sanguine individuelle résiduelle. Le prélèvement doit être effectué soit à distance de 12h de la prise précédente soit juste.

L'amélioration des propriétés immunosuppressives des molécules utilisées entraîna une diminution importante de la fréquence du rejet de greffe à partir du début des années 1980.

La ciclosporine et le tacrolimus sont les chefs de file des immunosuppresseurs donc ils sont les plus prescrits et les plus recommandés pour la suivie thérapeutique.

4.6.2.2 Ciclosporine

La ciclosporine A est un polypeptide cyclique de 11 acides aminés très hydrophobe[66]. Isolé à partir d'un champignon (*Trichoderma polysporum* ou *Tolypocladium inflatum*) en 1970, indiqué dans la greffe d'organe et de tissus ainsi que dans la greffe de cellules souches. Elle peut être indiquée dans le cadre de la transplantation rénale, hépatique, cardiaque, pulmonaire et pancréatique à la phase d'induction et d'entretien du traitement. Les posologies sont adaptées en fonction des concentrations sanguines mesurées lors du suivi thérapeutique pharmacologique recommandé au cours d'un traitement par ciclosporine.[65]

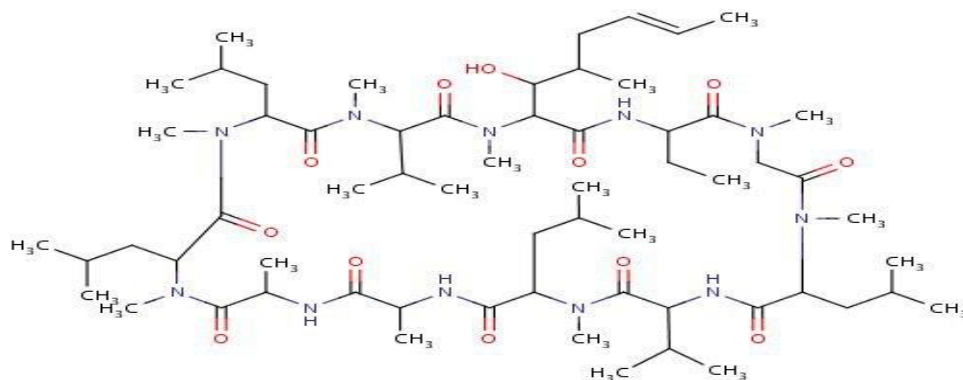


Figure 14 : Structure chimique de la ciclosporine [67]

4.6.2.3 Tacrolimus

Le tacrolimus est une molécule cyclique de la famille des macrolides issue d'un microorganisme : *Streptomycesukubaensis*. Il est indiqué dans la prévention du rejet de greffe cardiaque, rénal et hépatique. Le tacrolimus peut également être utilisé dans le traitement de la prévention du rejet de l'allogreffe résistante à un autre traitement immunosuppresseur. La posologie recommandée est différente selon le type de transplantation: 0,1 à 0,15 mg/kg/j en transplantation hépatique; 0,1 à 0,2 mg/kg/j en transplantation rénale et 0,075 mg/kg/j en transplantation cardiaque. L'adaptation de la posologie doit ensuite se faire en fonction des résultats du suivi thérapeutique pharmacologique des concentrations sanguines en tacrolimus.[65]

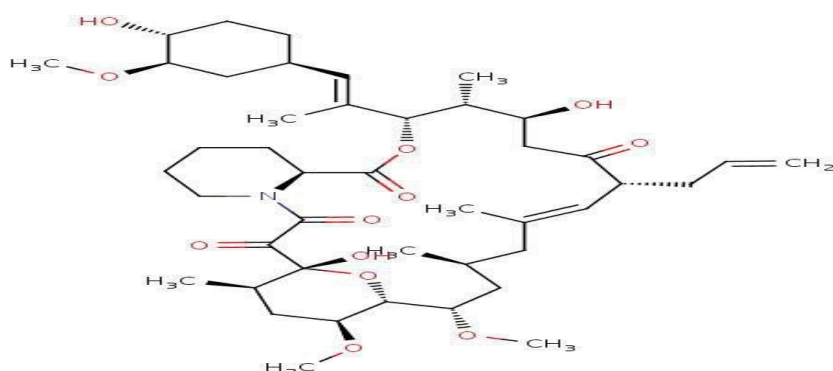


Figure 15 : Structure chimique de latacrolimus. [68]

4.6.2.4 Pharmacocinétique de Ciclosporine et tacrolimus

La pharmacocinétique des immunosuppresseurs est caractérisée par une importante variabilité intra- et interindividuelle, à l'origine d'une grande variabilité de leur exposition,

justifiant leur suivi thérapeutique pharmacologique (STP) et l'individualisation de leur posologie :

La biodisponibilité par voie orale de la ciclosporine et du tacrolimus est faible et variable, de l'ordre de 20 à 25 % pour le tacrolimus par exemple les repas riches en graisses diminuent leur absorption, c'est pourquoi il est recommandé de prendre le traitement à jeun, c'est-à-dire une heure avant ou deux heures après un repas.

Leur importante lipophilie leur confère un grand volume de distribution. Dans le sang, ils sont concentrés majoritairement dans les hématies, et le pourcentage de liaison aux protéines de la fraction plasmatique est supérieur à 90 %.

Leur métabolisme est principalement hépatique et leur élimination majoritairement biliaire.

Ce sont des substrats de la glycoprotéine P (P-gp) et des cytochromes P450 de la famille 3A (CYP3A4 et CYP3A5), ce qui leur confère des caractéristiques pharmacocinétiques et des profils d'interactions médicamenteuses relativement comparables.

Le polymorphisme génétique du CYP3A5 a un impact sur l'élimination du tacrolimus : en raison d'un métabolisme augmenté, l'exposition au tacrolimus à doses équivalentes est diminuée chez les exprimeurs par rapport aux non-exprimeurs (70 % de non-exprimeurs dans la population caucasienne, 50 % chez les Afro-Américains).[69]

4.6.2.5 Toxicité, effets indésirables

La principale limite à l'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine est leur néphrotoxicité.

D'autres effets secondaires peuvent survenir, dépendant de la dose : hypertension artérielle, dyslipidémie, hirsutisme et hyperplasie gingivale pour la ciclosporine, alopecie pour le tacrolimus, diabète non insulino-dépendant, ostéoporose, hépatotoxicité, toxicité neurologique (tremblements, convulsions).[70]

4.6.2.6 Suivi thérapeutique pharmacologique de la ciclosporine

Dès le début de son utilisation, il est apparu que la CsA présente un index thérapeutique étroit et que son rapport risque/bénéfice peut être significativement amélioré par l'utilisation d'un STP. Des concentrations sanguines basses de CsA sont associées à un risque augmenté de

rejet et de perte de greffon. Même si les concentrations résiduelles (C0) n'ont qu'une mauvaise valeur prédictive individuelle, elles sont devenues le standard du suivi en raison de la facilité de leur réalisation pratique en clinique humaine puisque les patients viennent dans ce cas réaliser leurs examens sanguins à jeun et avant toute prise médicamenteuse.

Lors de l'introduction d'une nouvelle forme galénique de CsA (microémulsion ou Néoral®), des profils pharmacocinétiques complets ont été réalisés. Ces études ont démontré que l'exposition à la CsA pendant les 4 premières heures suivant l'administration (aire sous la courbe de 0 à 4 heures ou AUC0-4) était corrélée à l'AUC durant l'intervalle complet entre deux prises (AUC0-12) puisque la période entre 0 et 4 heures est celle au cours de laquelle existe la plus grande variabilité de la concentration sanguine de CsA (Figure 1). Une étude rétrospective a montré que les patients présentant un épisode de rejet avaient une AUC0-4 basse alors que les patients présentant une néphrotoxicité avaient une AUC0-4 haute.

L'utilisation de ces AUC courtes n'est pas toujours facile en clinique. La concentration mesurée deux heures après la prise (C2) a été choisie car elle présente la meilleure corrélation avec l'AUC0-4 en t Le prélèvement sanguin doit être réalisé dans une fenêtre de 15 minutes autour de la deuxième heure.

L'analyse des données cliniques a montré qu'il existe une association entre les valeurs de C2 et le risque de survenue d'un épisode de rejet après transplantation d'organe transplantation rénale, hépatique, cardiaque et pulmonaire.

Le prélèvement sanguin doit être réalisé dans une fenêtre de 15 minutes autour de la deuxième heure. L'analyse des données cliniques a montré qu'il existe une association entre les valeurs de C2 et le risque de survenue d'un épisode de rejet après transplantation d'organe.

L'utilisation de la C2 est également intéressante car elle permet d'individualiser une population particulière présentant des C2 faibles malgré des posologies quotidiennes élevées. Dans ce cas, la réalisation d'un dosage plus tardif, par exemple 6 heures après la prise (C6), ou une AUC complète, permet de différencier les véritables mauvais absorbeurs, qui ont une C6 basse, des patients présentant un retard à l'absorption ($C6 > C2$), comme c'est le cas en présence d'une gastroparésie diabétique. Dans les périodes plus tardives suivant la transplantation.[70]

4.6.2.7 Suivi thérapeutique pharmacologique de la Tacrolimus

Le tacrolimus est un immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine indiqué dans le traitement du rejet rebelle corticorésistant tout organe, et dans la prévention et traitement du rejet aigu en transplantations rénale et hépatique. Le STP est obligatoire et justifié par une zone thérapeutique étroite, une variabilité intra- et interindividuelle importante, de nombreuses interactions médicamenteuses, avec des conséquences cliniques potentiellement graves et des relations concentration-effet thérapeutique et concentration-effets toxiques démontrées (en particulier, la néphrotoxicité et la neurotoxocité sont concentration-dépendantes).

Le dosage est effectué dans le sang total, prélevé dans un tube sans séparateur contenant de l'EDTA, à l'aide de techniques immunologiques de divers types (MEIA, EMIT, Elisa). Ces méthodes immunologiques présentent des réactivités croisées variables avec certains des métabolites du tacrolimus.

Le STP est basé sur la concentration résiduelle de tacrolimus (C0), avec des zones thérapeutiques variant en fonction de la période de prescription.[71]

Une conférence de consensus non encore publiée, a fait un point sur les connaissances actuelles portant sur le TAC et a proposé des cibles thérapeutiques. Une étude récente en transplantation rénale a montré que des C0 cibles comprises entre 3 et 7 ng/ml étaient associés aux meilleurs résultats. Dans cette étude, les patients recevant du TAC présentaient une meilleure fonction rénale, une moindre incidence de rejet aigu et une meilleure survie à un an du greffon rénal par comparaison avec les groupes traités avec de fortes ou de faibles doses de CsA ou avec du sirolimus combinés aux autres traitements (MMF et stéroïdes).

L'actualité du TAC en pharmacologie porte sur l'intérêt de la pharmacogénétique pour obtenir des concentrations souhaitées, appelées aussi concentrations cibles ou targeted concentrations, plus précocement et de façon plus reproductible. La principale enzyme impliquée dans le métabolisme du TAC est la sous-famille 3A du cytochrome P450

Nous avons montré qu'il existe une association entre les besoins en TAC et ce polymorphisme Les patients avec un génotype CYP3A5*1/*1 ont un métabolisme intestinal et hépatique important, et la dose quotidienne nécessaire pour obtenir des taux résiduels de TAC adéquats est plus élevée. La présence d'un allèle *1 est associée à la survenue plus

précoce des épisodes de rejet après transplantation en raison d'une concentration inadéquate dans le contexte d'un traitement initial sans induction biologique.[70]

4.6.3 Suivi thérapeutique des anticancéreux

En oncologie, l'individualisation des doses est primordiale en raison du faible index thérapeutique des médicaments anticancéreux et de leur toxicité importante due à leur action non spécifique sur toutes les cellules à multiplication rapide.

Ces 20 dernières années, a permis d'établir la relation entre les concentrations plasmatiques et l'effet Clinique, permettant ainsi une meilleure adaptation posologique . Garantissant ainsi, une bonne efficacité thérapeutique sans toxicité.[72]

Cancer :

4.6.3.1 Définition

Les cancers figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde, le nombre de nouveaux cas devrait augmenter de 70% environ au cours de ces décennies.

Le cancer qui constitue la deuxième cause de décès dans le monde. Près d'un décès sur 6 dans le monde est dû au cancer.

La détection du cancer à un stade avancé et l'impossibilité d'avoir accès à un diagnostic et à un traitement sont des problèmes fréquents

Le terme général de «cancer» s'applique à un grand groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. On parle aussi de tumeurs malignes ou de néoplasmes. L'un des traits caractéristiques du cancer est la prolifération rapide de cellules anormales qui, au-delà de leur délimitation habituelle, peuvent envahir des parties adjacentes de l'organisme, puis essaimer dans d'autres organes. On parle alors de métastases, celles-ci étant la principale cause de décès par cancer.

Les principaux types de cancer sont les suivants: cancer du poumon; cancer du foie; cancer colorectal; cancer de l'estomac; cancer du sein. (OMS)

4.6.3.2 Définition des anticancéreux

Une substance cytotoxique, anticancéreuse, antitumorale ou antinéoplasique se définit comme étant une substance ayant pour but de détruire sélectivement les cellules transformées et d'entraver leur prolifération.[73]

4.6.3.3 Pharmacocinétique des médicaments anticancéreux

La pharmacocinétique des médicaments anticancéreux est extrêmement variable d'un individu à un autre, ce qui s'explique notamment par:

- ✓ les multiples comorbidités et les caractéristiques génétiques ;
- ✓ le mode de vie, le statut nutritionnel et l'alimentation ;
- ✓ la présence de métastases hépatiques ;
- ✓ les antécédents de chimiothérapie, la polymédication...

4.6.3.4 Effet de l'alimentation sur la dose des anticancéreux

Les interactions peuvent avoir des effets variables sur l'absorption et la biodisponibilité.

- retard d'absorption par diminution de la vidange gastrique réduisant la quantité de principe actif dans le tube digestif.
- baisse de l'absorption des molécules instables dans le suc gastrique par fixation du médicament sur l'alimentation.
- accroissement de l'absorption par augmentation de la solubilisation et réduction du métabolisme de premier passage hépatique, d'où une hausse du pic de concentration plasmatique (Cmax) et de l'aire sous la courbe (ASC).

La composition des repas est également un facteur dont il faut tenir compte comme le montre le résumé des caractéristiques du produit de certains médicaments:

- Augmentation de l'absorption digestive des molécules lipophiles via l'effet cholagogue et une plus forte motilité digestive (repas riche en graisses)
- Hausse de la biodisponibilité par l'accroissement de la sécrétion pancréatique et la diminution du premier passage hépatique (repas riche en protéines); les acides aminés

peuvent également interférer avec le transport intestinal des molécules anticancéreuses, réduction de la biodisponibilité de certaines molécules du fait de leur fixation aux fibres (repas riche en fibres).

- Ainsi, de nombreux anticancéreux nécessitent un plan de prise qui tient compte de l'alimentation.
- Des interactions bien connues existent également avec les fruits (pamplemousse, raisin, mangue, Cranberry, goyave, papaye, pomme) sans pour autant qu'elles soient toutes significatives. Il s'agit majoritairement d'inhibitions enzymatiques.
- Les plantes interagissent avec les CYP, principalement en induisant une inhibition. La liste des plantes concernées est longue, et une fois encore, l'effet clinique n'est pas forcément démontré.
- L'exemple du curcuma a été présenté lors du congrès. En combinaison avec le tamoxifène, il induit une réduction significative de l'ASC chez les patients métaboliseurs forts (tamoxifène zendaxifène). Cette réduction n'est pas retrouvée chez les métaboliseurs modérés. Ces résultats montrent également l'importance de la pharmacogénétique dans ce processus (stant est que le statut du patient vis-à-vis de la métabolisation du tamoxifène soit connu).
- Enfin, une étude a évalué l'effet du cola pris concomitamment avec l'erlotinib dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC). Une augmentation significative de l'ASC et de la Cmax du fait de l'augmentation du pH a été observée. [74]

4.6.3.5 Interactions avec certains médicaments :

Tableau 9: Mécanismes d'interactions pharmacocinétiques avec les agents anticancéreux [75]

Mécanisme	Conséquences cinétiques	Conséquences cliniques potentielles	Exemple
Augmentation pH digestif	Baisse de la solubilité, baisse de l'absorption digestive, baisse des concentrations	Baisse de l'activité	Oméprazole et dasatinib
Repas	Augmentation de la solubilité, augmentation de l'absorption, augmentation des concentrations	Optimisation de l'activité	Repas et bosutinib
		Augmentation de la toxicité	Repas et abiratéron acétate
		Baisse de la perméabilité, baisse de l'absorption, baisse des concentrations	Repas et sorafénib
Inducteurs enzymes, transporteurs	Augmentation de l'élimination, baisse des concentrations	Baisse de l'activité	Rifampicine et imatinib
Inhibiteurs enzymes, transporteurs	Augmentation de l'absorption, diminution de l'élimination, augmentation des concentrations	Augmentation de la toxicité	Kétoconazole et lapatinib
		Diminution de l'absorption, diminution des concentrations	Pas d'exemple à ce jour
		Diminution des concentrations du métabolite actif	Fluoxétine et tamoxifène

4.6.3.6 Impact du microbiote

Les chercheurs ont montré que la composition du microbiote a un impact - positif ou délétère-sur l'activité de l'immunothérapie. De même, l'usage trop rapproché d'une antibiothérapie (moins de quarante jours) entraîne potentiellement une baisse de l'efficacité de l'immunothérapie en modifiant la composition du microbiote, appelée dysbiose. Ainsi, la recommandation est d'attendre au moins trente jours avant de débiter un traitement par immunothérapie après une antibiothérapie .Le choix de l'antibiotique doit tenir compte des caractéristiques de l'infection à traiter mais aussi de l'impact supposé de ce traitement sur l'immunothérapie.[76]

4.6.3.7 Indications du dosage des anticancéreux

Plusieurs critères placent la famille des anticancéreux comme un candidat principal de dosage, dont l'index thérapeutique étroit, la variabilité interindividuelle et la toxicité élevée.[77]

Le suivi thérapeutique pharmacologique des anticancéreux est recommandé dans les cas suivants :

- **Suivi des réductions des doses** : le clinicien peut réduire les doses des anticancéreux en cas de toxicité. Ce qui expose le patient au risque d'inefficacité thérapeutique. Dans ce cas, le

suivi thérapeutique pharmacologique a pour rôle d'assurer une réduction « sécurisée » des doses.[78]

- **Diagnostic des toxicités** : certains effets indésirables ne sont pas spécifiques (diarrhées, anorexie,...) et peuvent être causés par la pathologie. Le dosage plasmatique permet d'affirmer ou d'infirmer le lien entre l'effet apparu et la toxicité au traitement.[79]
- **Détection des interactions médicamenteuses**: durant le traitement, les patients cancéreux sont sous polymédication, impliquant des mécanismes d'interactions, notamment d'inhibition (CYP3A4 et ABCB1); d'où l'importance d'identifier les patients ayant subi des modifications pharmacocinétiques.[78]
- **Suivi des patients à haut risque** : certains facteurs peuvent modifier le métabolisme des médicaments comme l'âge avancé, l'insuffisance hépatique ou rénale et l'âge pédiatrique. Le dosage plasmatique permet d'individualiser les doses selon le terrain du patient. [80], [81]

4.6.3.8 Méthode de détermination de la dose recommandée

L'impossibilité de réaliser des essais cliniques pour les médicaments cytotoxiques chez les volontaires sains est un des éléments contribuant à ce que la dose recommandée retenue pour les études de phase III soit basée sur les résultats de tolérance accumulés chez un nombre limité d'individus. Cela permet de comprendre pour quoi pour certains médicaments cytotoxiques, la dose recommandée a pu évoluer, y compris après l'AMM.

En effet, les critères de choix de La dose recommandée d'une thérapie ciblée sont plus difficiles à fixer que pour les cytotoxiques , La dose recommandée est choisie strictement en fonction de critères de tolérance avec de plus une définition précise de ce qui qualifie les effets indésirables observés durant les 2 premiers cycles de chimiothérapie de toxicité dose-limitant.

Pour les thérapies ciblées, les critères de choix de la dose recommandée peuvent être divers, différents en fonction des molécules, des cibles impliquées, de la nature des effets indésirables (sont-ils liés ou non à la cible responsable de leur effet antitumoral? Etc)[82].

4.6.3.9 Principales recommandations de suivi thérapeutique pharmacologique (STP) utilisées en routine :

Tableau 10 : Principales recommandations de suivi thérapeutique pharmacologique (STP) utilisées en routine.[83, p. 149]

Molécule	Cible thérapeutique	Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie
Méthotrexate	C24h <1 MM C48h < 0,1 M C72h 5 0,01 uM	Toxicité Les cibles permettent de gérer les doses de bicarbonate de sodium et d'acide folinique à administrer
5-fluorouracile	$20 \leq \text{AUC} \leq 30 \text{ mg.h/l}$	Toxicité
Imatinib (tumeurs solides)	$\text{Cres} \geq 1\ 100 \text{ ug/l}$	Amélioration de la survie sans progression
Imatinib (hémopathies malignes)	$\text{Cres} \geq 1\ 000 \text{ ug/l}$	Meilleure réponse moléculaire majeure ou réponse cytogénétique complète
Pazopanib	$\text{Cres} \geq 20\ 000 \text{ ug/l}$	Amélioration de la survie sans progression
Sunitinib(intermittent)	$\text{Cres} \geq 50 \text{ ug/l}$ (sunitinib + son principal métabolite)	Amélioration de la survie globale
Sunitinib (continu)	$\text{Cres} \geq 37,5 \text{ ug/l}$ (sunitinib + son principal métabolite)	Amélioration de la survie globale

AUC: aire sous la courbe d'évolution des concentrations en fonction du temps : Cash: concentration xxh après le début de la perfusion

Cres : concentration résiduelle.

4.6.3.10 Conclusion

L'individualisation du dosage des traitements anticancéreux est indispensable, même s'il est difficile de la mettre en œuvre et de la gérer correctement.

Tous les acteurs de santé doivent s'unir pour y parvenir au mieux, en prenant en compte les interactions avec les médicaments et l'alimentation, ainsi que l'adaptation de la dose au cours du traitement.

Étant donné la nécessité d'améliorer l'utilisation de la chimiothérapie afin, d'une part, de limiter la survenue d'événements toxiques et, d'autre part de s'assurer d'un effet antitumoral aussi important.

Il faut se donner les moyens d'adapter au mieux les doses de chaque patient. Le calcul de la dose en fonction de la SC, bien que largement utilisé, est critiquable en raison de ses nombreuses limites et de sa faible corrélation avec les paramètres pharmacocinétiques.

4.6.4 Dosage des psychotropes

4.6.4.1 Introduction

Plus de cent médicaments psychotropes sont actuellement à disposition pour le traitement de maladies mentales. Cependant, malgré les progrès considérables de la psychopharmacothérapie, les pourcentages d'amélioration et de rémission cliniques sont loin d'être optimales. Il y a donc nécessité d'optimiser l'efficacité des médicaments disponibles.

Ils diffèrent par leur profil pharmacologique et par leur devenir dans l'organisme. Ce dernier dépend de facteurs environnementaux (régime alimentaire, fumée de tabac, comorbidités, comédications) et génétiques. Le phénotype pharmacocinétique d'un individu peut être mesuré par l'analyse des concentrations plasmatiques du médicament dans le sang du patient. Le monitoring plasmatique du médicament psychotrope à des fins thérapeutiques (therapeutic drug monitoring (TDM)) a été introduit il y a plus de trente ans, suite à la publication d'une première étude sur la relation taux plasmatique-efficacité clinique. [84]

4.6.4.2 Pharmacocinétique des médicaments psychotropes

« Ensemble des phénomènes et des réactions qui se produisent après l'introduction d'un médicament dans l'organisme »

Les psychotropes diffèrent considérablement par leur structure chimique, ce qui explique les différences dans leur pharmacocinétique et leur métabolisme. Cependant, la plupart d'entre eux partagent une lipophilicité élevée. Par conséquent, malgré de nombreuses exceptions, ils ont souvent des points en commun :

- Lipophiles
- Pharmacocinétique linéaire à des doses thérapeutiques

4.6.4.2.1 Absorption

Une bonne absorption depuis le tractus gastro-intestinal avec une latence courte pour obtenir un taux plasmatique maximal (t_{max} : environ 0,5 à 4 heures).

Biodisponibilité variable

4.6.4.2.2 Distribution

Une distribution rapide entre le plasma et le système nerveux central, avec des concentrations cérébrales 10 à 40 fois plus élevées dans le cerveau comparées à celles du sang.

Une forte liaison aux protéines plasmatiques (> 90%).

Un haut volume apparent de distribution (entre 10 et 50 l/kg).

Des concentrations plasmatiques basses (état d'équilibre : environ 0,5 à 500 ng/ml).

4.6.4.2.3 Métabolisme

Un important métabolisme de premier passage (disponibilité systémique entre 10% et 70%).

Important premier passage hépatique

Métabolisme hépatique principalement avec les enzymes :

- CYP450
- UGT

Le TDM doit inclure la détermination de métabolites actifs, par exemple dans le cas de la clomipramine (norclomipramine), de la fluoxétine (norfluoxétine) ou de la rispéridone (9-

hydroxyrispéridone). L'analyse de métabolites, dont le rôle clinique est moins clair reste néanmoins utile, afin d'obtenir des informations sur le statut métabolique du patient et sur son observance : par exemple sertraline (norsertraline) ou clozapine (norclozapine) ». [84]

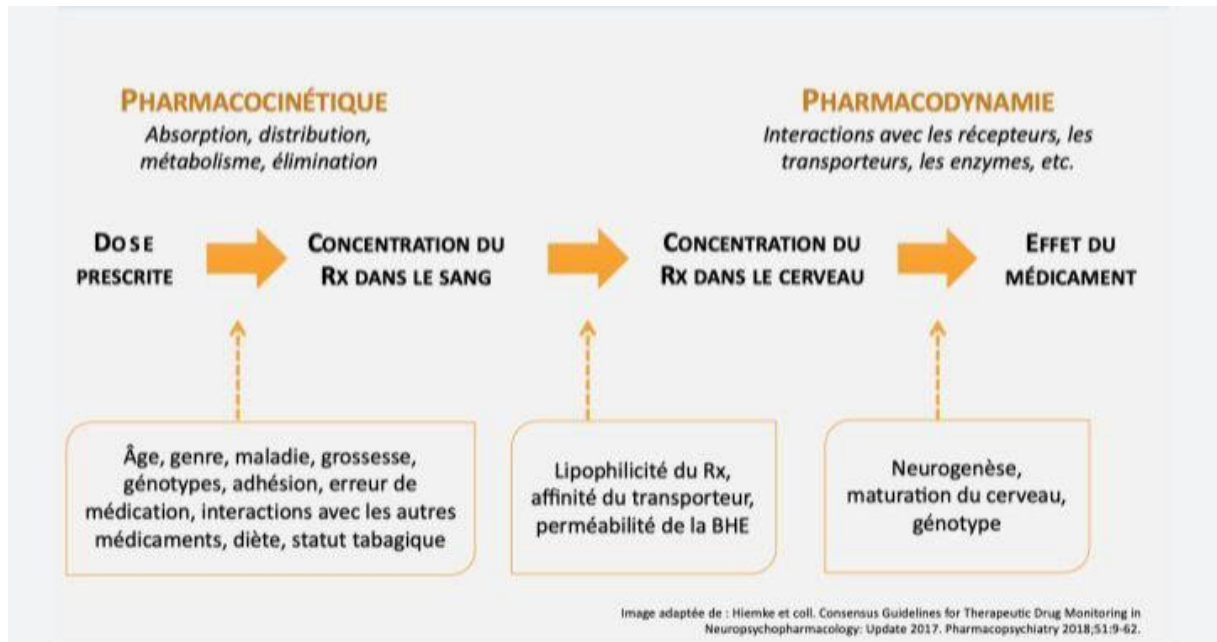


Figure 16 : Pharmacocinétique et pharmacodynamique. [85]

4.6.4.2.4 Élimination

- Demi-vie d'élimination approximative 12 – 36h
- Certaines exceptions, ex. :
 - Longue demi-vie : aripiprazole, fluoxétine
 - Courte demi-vie : quétiapine, ziprasidone [85]

4.6.4.2.5 Relations entre la dose du médicament, ses taux plasmatiques et ses effets cliniques [84]

Le TDM est basé sur l'hypothèse principale, qu'il existe une relation entre le taux plasmatique du médicament et ses effets cliniques (effet thérapeutique, effets secondaires, toxicité).

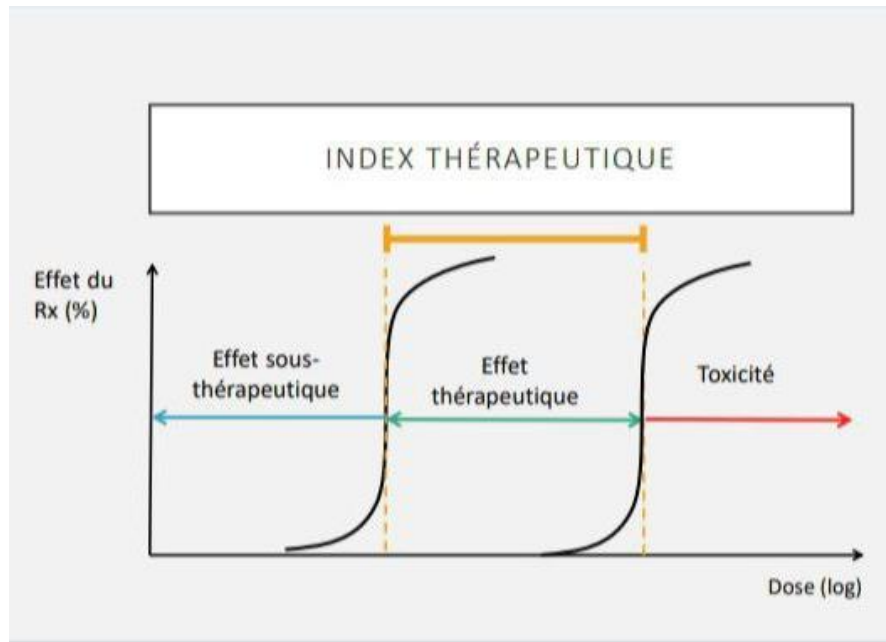


Figure 17 :Index thérapeutique[85]

4.6.4.3 Aspects analytiques

Les concentrations des médicaments psychotropes sont faibles, ce qui nécessite des méthodes très sensibles, sélectives et appropriées pour leur quantification dans le plasma ou sérum, qui constituent le milieu généralement analysé. Les méthodes les plus fréquemment utilisées aujourd'hui sont basées sur une procédure de séparation des composés par chromatographie gazeuse (GC) ou liquide (HPLC). Leur quantification est ensuite réalisée à l'aide de détecteurs UV, électrochimiques ou de fluorescence.

En effet, les méthodes utilisées doivent permettre l'analyse séparée de la substance-mère et des métabolites actifs. [84]

4.6.4.4 Indications pour le TDM de médicaments psychotropes

TDM obligatoire

Médicaments à index thérapeutique étroit, pour :

- ✓ Optimiser la dose après l'instauration d'un médicament ou après un changement de dose
- ✓ S'assurer de la sécurité

Exemples: lithium, carbamazépine

4.6.4.5 Disponibilité de l'analyse de laboratoire

Tous les psychotropes se dosent, mais le laboratoire de notre établissement n'offre l'analyse désirée pour tous les médicaments.

4.6.4.6 Recommandations ciblées sur des groupes de médicaments spécifiques

- ❖ Antidépresseurs ;
- ❖ Antipsychotiques ;
- ❖ Stabilisateurs de l'humeur.

4.6.4.7 TDM des antidépresseurs

Tableau 11 : TDM pour les antidépresseurs[85]

<i>Antidépresseurs tricyclique</i>	<i>ISRS</i>	<i>IRSN</i>	<i>AUTRE</i>
Amitriptyline nortriptyline	Citalopram	Desvenlafaxine	Bupropion +hydroxybupropion
Clomipramine + N – desmethyclomipramine	Escitalopram	Duloxetine	Vortioxetine
Trimipramine	Fluoxetine + Ndesmethylfluoxétine	Lévomilnacipran	Mirtazapine
Désipramine	Fluvoxamine	Venlafaxine 0 desmethylvenlafaxine	Moclobemide
Doxépine + N Desmethyldoxépine	Paroxetine		Tranlycypromine
Imipramine + désipramine	Sertraline		Trazodone
Nortriptyline			Vilazodone

Les antidépresseurs diffèrent par leur structure chimique et leur mécanisme d'action. Le TDM est bien établi pour les antidépresseurs tricycliques, depuis que des études ont montré une relation taux plasmatique-efficacité clinique pour certains d'entre eux. D'ailleurs, des intoxications peuvent être évitées grâce au TDM. Celles-ci sont plutôt rares dans le cas des antidépresseurs plus récents, et peu d'études ont démontré une relation entre la concentration plasmatique de ces antidépresseurs et le devenir clinique des patients. Cependant, des études

récentes ont mis en évidence un avantage économique du TDM des SSRI, s'il est inclus dans l'approche thérapeutique globale du patient. Des données sur les taux plasmatiques des médicaments à des doses thérapeutiques sont donc utiles.[84]

4.6.4.8 TDM des antipsychotique

Tableau 12 : TDM des antipsychotiques[85]

1 ^{ère} génération		2 ^{ème} génération	3 ^{ème} génération
Amisulpride	Pimozide	Asénapine	Aripiprazole
Chlorpromazine	Thioridazine	Clozapine	Aripiprazole + Dehydroaripiprazole
Flupenthixol	Ziprasidone	Lurasidone	Brexipiprazole
Halopéridol	Zuclopenthixol	Olanzapine	
Loxapine		Palipéridone	
Perphénazine		Quétiapine	
Fluphénazine		Rispéridone	

Les antipsychotiques se distinguent entre eux aussi par leur structure chimique et leur profil pharmacologique, bien qu'ils soient tous des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2. L'utilité du TDM est bien reconnue pour les antipsychotiques typiques : halopéridol, perphénazine et fluphénazine, ainsi que pour les antipsychotiques atypiques : clozapine, olanzapine et rispéridone (tableaux 3 et 4). Le problème de la toxicité aiguë est moins grand que ne l'est celui des antidépresseurs tricycliques, mais un surdosage peut provoquer des effets extrapyramidaux irréversibles ou, comme dans le cas de la clozapine, des convulsions épileptiformes. De ce fait, le TDM constitue plutôt un outil pour améliorer la qualité de vie des patients.[84]

4.6.4.9 TDM des stabilisateurs d'humeur

Stabilisateur de l'humeur et certains anticonvulsifs

Tableau 13 : Le TDM des stabilisateurs d'humeur[85]

Carbamazépine.	Phénytoin
Gabapentine	Prégabaline
Lamotrigine	Primidone
Lithium	Tiagabine
Phénobarbital	Valproate
Carbamazépine-10-hydroxycarbazépine	

Le groupe des stabilisateurs de l'humeur comprend aujourd'hui, à côté du lithium, des médicaments de classes très différentes, dont des anticonvulsivants comme la carbamazépine et le valproate, et des antipsychotiques atypiques comme l'olanzapine. Les marges thérapeutiques et toxiques du lithium sont bien définies (tableau 13). Pour un traitement à long terme, des concentrations plasmatique de 0,5-0,8 nmol/l sont recommandées, mais il peut être nécessaire d'augmenter ces concentrations jusqu'à 1,2 mmol/l.^{63,64} Peu d'études prouvent l'existence de marges thérapeutiques d'anticonvulsivants dans des indications psychiatriques. On recommande celles en vigueur pour un traitement antiépileptique, surtout dans le but d'éviter, par le TDM, des intoxications.[84]

Conclusion

Grande variabilité intra et interindividuelle de la pharmacocinétique d'un médicament le TDM est un outil puissant pour optimiser la psychopharmacologie et individualiser le traitement.

A decorative vertical line on the left side of the page, consisting of a thin grey line and a slightly thicker black line.

Chapitre: 5

Dosage des
médicaments dans le
cadre d'intoxication

5. Intoxication médicamenteuses

Selon les données du Centre Anti-Poisons d'Alger, les intoxications médicamenteuses sont la première cause d'admission dans les services d'urgence et de réanimation en Algérie.

Le laboratoire de toxicologie hospitalière est confronté quotidiennement aux besoins des services d'urgence et de réanimation qui reçoivent un nombre de plus en plus important d'intoxications médicamenteuses et la demande d'analyses toxicologiques est devenue, de ce fait, quasi systématique.[86]

Le Centre antipoison et de pharmacovigilance et les services de la toxicologie enregistrent chaque année des milliers de cas d'intoxication médicamenteuse dus, notamment à une prise inappropriée ou excessive d'un médicament. Certaines de ces intoxications peuvent causer des décès, d'où l'importance de rester très prudent. Selon une source bien informée, que 90% de ces intoxications sont enregistrées en milieu urbain.

A la tête des médicaments qui conduisent, en cas de mauvaise utilisation, à l'intoxication, note la même source, figurent ceux qui contiennent du paracétamol, suivis des traitements prescrits pour aider le patient à retrouver l'appétit.[87]

Parmi les intoxications en France, les médicaments occupent toujours la première place.[88] L'incidence des intoxications médicamenteuses augmente régulièrement depuis une trentaine d'années passant de 1–1,5 intoxications pour 1000 habitants en 1970 à 5–6 intoxications pour 1000 habitants en 1990. L'incidence annuelle actuelle des intoxications médicamenteuses volontaires est estimée à environ 4 pour 1000 habitants.[89]

5.1 Définition

Une intoxication par médicaments et substances illicites se définit comme l'ensemble des troubles causés par l'administration excessive de médicament. Elle peut également être due par l'interaction médicamenteuse. C'est un cas grave devant la nécessité d'une surveillance rapprochée, en raison de la quantité importante de substance à laquelle le sujet a été exposé. Les intoxications graves par médicaments et substances illicites doivent être admises en réanimation.

Dans tous les cas, sachez que la dose toxique dépend d'une personne à une autre. Si les sujets adultes peuvent survivre face à une intoxication, ce n'est pas le cas des seniors. Ces derniers risqueraient de souffrir de troubles graves, pouvant conduire à la mort.[90]

5.2 Objectif de dosage toxicologique

Le dosage médicaments peut permettre :

- D'optimiser la prise en charge.
- La détection, l'identification et la mesure des composés toxiques et/ou de leurs métabolites dans des échantillons biologiques ainsi que l'interprétation des résultats
- D'évaluer la gravité de l'intoxication ou de surveiller l'efficacité du traitement.
- Le terme ultime de la démarche qui confirme ou infirme le diagnostic proposé par le clinicien.
- Le recours à un antidote spécifique.

5.3 Différents types de l'intoxication médicamenteuse

Ce phénomène peut être volontaire lorsqu'une personne tente de se suicider en consommant plusieurs médicaments. Mais il peut également être involontaire lorsqu'il est dû au :

- **Surdosage** qui survient en cas de dépassement du dosage recommandé
- **Interaction** entre un ou plusieurs médicaments
- **Effets indésirables** dont la liste est répertoriée sur la notice
- **Prise d'un traitement de mauvaise qualité** ou périmé[91]

5.4 Symptômes d'une intoxication médicamenteuse

Les signes cliniques de l'intoxication médicamenteuse sont très variables. Ils dépendent effectivement de la quantité et de la nature des comprimés pris. Les symptômes peuvent donc être rassemblés en trois catégories. [92]

Tableau 14: Les signes cliniques de l'intoxication médicamenteuse.[89]

Manifestations nerveuses	<ul style="list-style-type: none">• La somnolence• La confusion mentale• L'hallucination pouvant conduire à des délires• Les tremblements• La perte d'équilibre• Les difficultés à se communiquer
Signes touchant le système cardiovasculaire	<ul style="list-style-type: none">• rythme cardiaque diminué (bradycardie) ou augmenté (palpitations).• baisse de la tension artérielle pouvant provoquer une perte de conscience.• hémorragie ou thrombus (caillot).
Symptômes touchant la digestion	<ul style="list-style-type: none">• Nausées• Vomissements• Diarrhée• Constipation• Ballonnement• Maux de ventre• Brûlures d'estomac
Troubles de la respiration	<ul style="list-style-type: none">• fréquence respiratoire, amplitude des mouvements thoraciques.• Dyspnée.• Polypnée.
Troubles de la thermoregulation	<ul style="list-style-type: none">• Hyperthermie.• Hypothermie

Tableau 15: Les symptômes de certaines classes de médicaments [93]–[96]

<ul style="list-style-type: none"> • Antidépresseurs polycycliques • Certains neuroleptiques • Certains antihistaminiques • Antiparkinsoniens 	<p>convulsions, d'arythmie ventriculaire et de défaillance circulatoire, agitation, confusion, tachycardie, mydriase, sécheresse muqueuse, rétention d'urines, absence de bruits de transit intestinal.</p>
<p>Cardiotropes</p>	<p>Surmortalité et doivent donc être admises en réanimation.</p> <p>Troubles digestifs, troubles du rythme et de la conduction, hyperkaliémie.</p>
<p>Théophylline</p>	<p>Agitation, convulsions, tachycardie, hypertension artérielle, hyperthermie, hyperglycémie, hypokaliémie, hyperleucocytose</p>
<p>Lithium</p>	<p>Troubles digestifs, troubles du rythme cardiaque, diabète insipide avec troubles ioniques</p>
<p>Paracétamol</p>	<p>Hépatite aiguë. insuffisance hépatocellulaire (trouble de conscience, chute du taux de prothrombine, acidose lactique), insuffisance rénale aiguë</p>

5.5 Analyse toxicologique (dosage)

L'analyse toxicologique est une analyse très complexe, effectuées sur le sang, les urines et les liquides de lavage gastrique....., différentes techniques analytiques sont utilisées en toxicologie d'urgence dans un but qualitatif et quantitatif.[97]

Elle peut être orientée vers une molécule donnée. Cependant, il est très souvent demandé au toxicologue de faire une recherche de xénobiotiques dans un milieu

biologique, lorsqu'une cause toxique est suspectée. Le dosage toxicologique permet d'établir, lorsqu'elle existe :

- La relation de cause à effet entre la survenue d'une mort de cause inconnue.
- D'un accident de la voie publique (AVP).
- D'un cas de CFDD (Crime Facilité par la Drogue) ou d'ASFD (Agressions Sexuelles Facilitées par la Drogue).
- L'exposition à un ou des xénobiotiques.[98]

5.5.1 Démarche analytique

L'analyse toxicologique peut être de type qualitatif (screening toxicologique) ou quantitatif.

5.5.1.1. Indications des méthodes qualitatives (ou de dépistage)

- Evoquant Symptomatologie étiologie toxique sans que le contexte clinique permette son identification.
- Une Symptomatologie ne correspondant pas avec le(s) produit(s) supposé(s) responsable(s) de l'intoxication.
- Suspicion de poly-intoxications.
- Exclusion ou confirmation d'une cause toxique à l'origine d'un coma ou d'une convulsion (notamment chez l'enfant ou la personne âgée).[99]

5.5.1.1 Analyse quantitative

Cible un xénobiotique précis. Le dosage peut être réalisé, directement sur demande du médecin prescripteur, lorsque le xénobiotique est connu, ou intervient suite à une analyse qualitative qui a permis de le mettre en évidence.

5.5.1.2 Délai entre l'heure supposée de la prise et le moment du prélèvement

Cette information est indispensable pour le choix du milieu biologique à prélever et à une interprétation juste du résultat.

Effectuer l'analyse dans le sang, l'urine ou les cheveux, dépend de la cinétique du xénobiotique, donc du moment du prélèvement par rapport à l'heure supposée de la prise.

Le moment du prélèvement oriente l'analyse vers la recherche et/ou le dosage de la molécule mère et/ou de ses métabolites.[100]

Tableau 16: Intérêt de l'analyse selon la nature de l'échantillon[98]

Milieu	Sang	Urine	Cheveux
Intérêt de l'analyse	Molécules mères Métabolites	Métabolites	Métabolites
Typed'analyse	Quantitative	Qualitative	Qualitative

5.5.1.3 Choix des matrices biologiques

Les matrices les plus utilisées en urgence toxicologique sont, l'urine pour analyse qualitative et le sang, a priori, pour l'analyse quantitative. Le liquide de lavage gastrique constitue un milieu de choix si le patient est pris en charge dans l'heure qui suit la prise. L'avantage considérable que présente le liquide de lavage gastrique réside dans le fait que les molécules sont sous forme non métabolisée ce qui rend l'identification plus aisée.

Tableau 17: Modalités de prélèvement [101]

Contexte	Matrice	Contenant/volume	Conservation/ Acheminement
En cas d'avp (accident de la voie publique) ou suspicion de conduite sous l'effet de drogues ou d'abus d'alcool.	Urine	Flacon en plastique sans conservateur/2x10ml	Entre +2 et +6°C si l'analyse est effectuée dans les 24h qui suivent le prélèvement si l'acheminement et/ou l'analyse est différée, au-delà de 24h, procéder à une congélation à -20°C.
	Sang	Tube naf /2x5ml heparinate/2x10ml	Entre +2 et +6°C si l'analyse est effectuée dans les 24h qui suivent le prélèvement si l'acheminement et/ou l'analyse est différée, au-delà de 24h, procéder à une congélation à -20°C.
	Cheveux	une mèche prélevée	a température ambiante, dans une

		<p>à ras du cuir chevelu</p> <p>à l'arrière de la tête.</p> <p>elle doit être maintenue par une cordelette, nouée à environ 1 cm de la racine.</p>	<p>enveloppe en papier</p>
<p>Soumission chimique délai inférieur à 3 jours</p>	Sang		<p>Entre +2 et +6°C si l'analyse est effectuée dans les 24h qui suivent le prélèvement si l'acheminement et/ou l'analyse est différée, au-delà de 24h, procéder à une congélation à -20°C.</p>
	Urine		<p>Entre +2 et +6°C si l'analyse est effectuée dans les 24h qui suivent le prélèvement si l'acheminement et/ou l'analyse est différée, au-delà de 24h, procéder à une congélation à -20°C.</p>
	Cheveux	<p>Une mèche prélevée à ras du cuir chevelu à l'arrière de la tête.</p> <p>elle doit être maintenue par une cordelette, nouée à</p>	<p>A température ambiante, dans une enveloppe en papier</p>

		environ 1 cm de la racine.	
Soumission chimique délai supérieur à 3 jours	Cheveux	une mèche prélevée à ras du cuir chevelu a l'arrière de la tête. elle doit être maintenue par une cordelette, nouée à environ 1 cm de la racine.	a température ambiante, dans une enveloppe en papier

5.5.1.4 Méthodes du dosage toxicologique

De nombreuses techniques, de plus en plus performantes, existent, mais les possibilités d'identification et de quantification de chaque toxique vont dépendre des méthodes disponibles dans le laboratoire de toxicologie. Le clinicien doit connaître celles qui lui sont accessibles, leurs limites et leurs contraintes du temps afin de ne pas les prescrire inutilement.[101]

Il se fait principalement par méthodes colorimétriques et immuno-enzymatiques. Bien qu'anciennes, ces méthodes sont irremplaçables pour leur faible coût et la rapidité de remise des résultats due à l'absence d'une phase de traitement pré-analytique.[100]

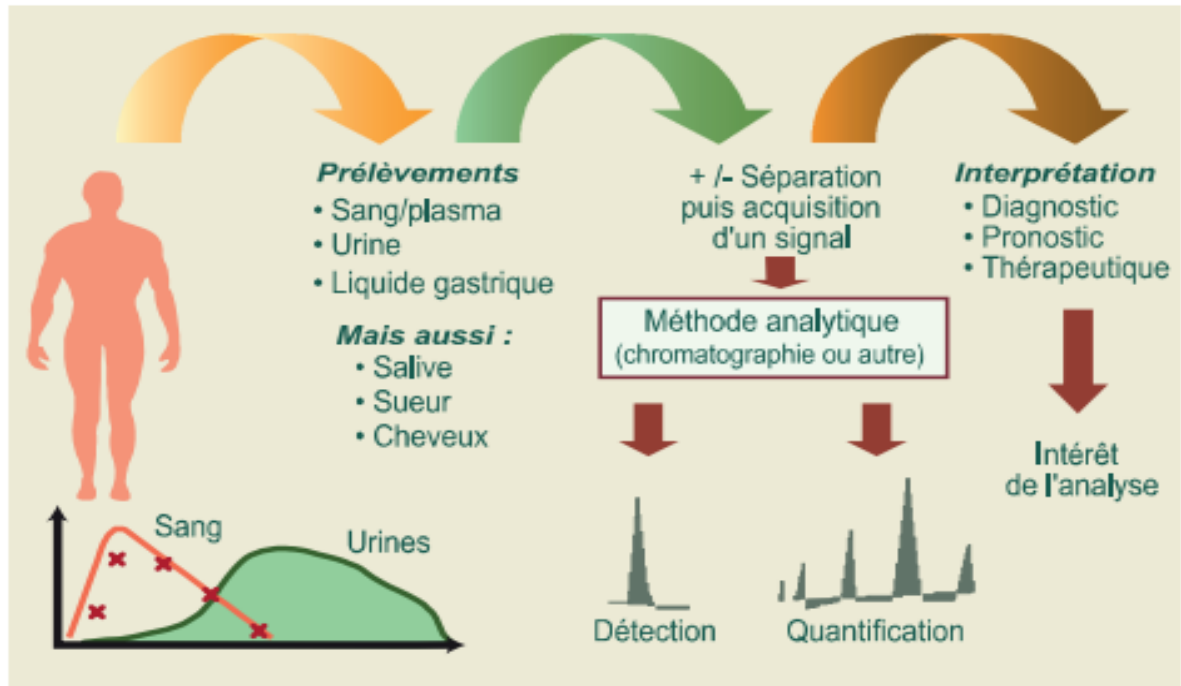


Figure 18 : Schéma de la démarche analytique[102]

Partie pratique

Introduction

Actuellement, le dosage des médicaments dans l'organisme est une activité essentielle dans les hôpitaux et les centres de toxicologie mais en Algérie, il est quasi-absent surtout pour le suivi thérapeutique, pour des raisons multiples.

Malgré ça, il ne doit pas faire oublier qu'il a une importance incontournable, surtout dans le cas d'intoxication médicamenteuse.

Afin de mieux connaître les difficultés qui entravent au quotidien l'exercice des médecins pour ne pas demander et ne pas réaliser ce dosage, on a fait un questionnaire (sous forme papier).

Objectifs

Dans le cadre de la réalisation de notre mémoire, les objectifs principaux et ultimes de cette enquête sont :

- Mieux cerner la place du dosage des médicaments dans l'hôpital et les difficultés rencontrées et observées sur le terrain leur évolution.
- Evaluer la situation de dosage des médicaments quelle que soit le raison dans la région du Blida, et proposer des recommandations qui visent à faire renaître le dosage dans l'hôpital.
- Analyser qualitativement les opinions des personnels de la santé et surtout les médecins vis-à-vis le dosage des médicaments dans l'organisme pour des fins thérapeutiques.
- Et pour enrichir notre travail avec les différents sujets d'actualités et à partir des résultats du questionnaire qui a été proposée aux médecins, une discussion s'établira ou sera abordée sur l'état de dosage des médicaments dans l'hôpital.

Enquête auprès des médecins spécialiste et généraliste

1. Méthode

1.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique, non expérimentale, observationnelle avisée descriptive par questionnaires réalisée auprès de médecins spécialistes et généralistes.

1.2 Lieux d'étude et diffusion de questionnaire

Au début de l'enquête, nous avons adressé le questionnaire aux médecins du CHU Frantz fanon de Blida, Dans la plupart de ces services (cardiologie, psychiatrie, néphrologie, oncologie, réanimation).

Le questionnaire a été remis en main propre aux médecins afin de rencontrer les médecins en personne et prendre toutes les informations et afin d'éviter les réponses manquantes et les non-réponses, mais on a affronté quelques complications parce que nous avons été interdits par certains chefs de service.

Pour contourner cette difficulté et pour élargir le cercle d'investigation nous avons finalement opté pour la publication de ce questionnaire sur les réseaux sociaux, le questionnaire a été élaboré sur Google drive, et a été mis en ligne sur internet de manière à recevoir automatiquement les résultats en temps réel.

1.3 Durée de l'enquête

Cette étude a été effectuée sur une période de 40 jours, allant du 27 juin 2022 au 05 août 2022.

1.4 Échantillonnage

L'étude a été réalisée sur un échantillon de 54 médecins ; 7 médecins généraliste et 47 médecins spécialiste.

2. Matériel

2.1 Questionnaires destiné aux médecins

Ce questionnaire comporte 15 questions son objectif principal est d'évaluer la situation générale dans la mesure où les médecins réalisent l'importance de la demande de dosage des médicaments et l'impact de l'optimisation individuelle de la posologie sur la santé personnelles (voir annexes), est divisé en deux parties :

- ❖ La première partie comporte 09 questions : pour les médecins qui demandent le dosage des médicaments.
- ❖ La deuxième partie comporte 06 questions : pour les médecins qui ne plus demande.

2.2 Critères d'exclusion

Après avoir expliqué l'objectif de l'étude aux participants, et leur avoir garanti le respect de leur anonymat, ainsi la confidentialité de leurs informations fournies, nous avons obtenu leur consentement oral.

2.3 Analyse statistique

L'exploitation des résultats est faite à l'aide de Google Forms via Google Drive, qui a été une méthode efficace en termes de rapport temps/ nombre de réponse, et qui nous a permet aisément transformé les résultats obtenus en statistique.

3. Résultats

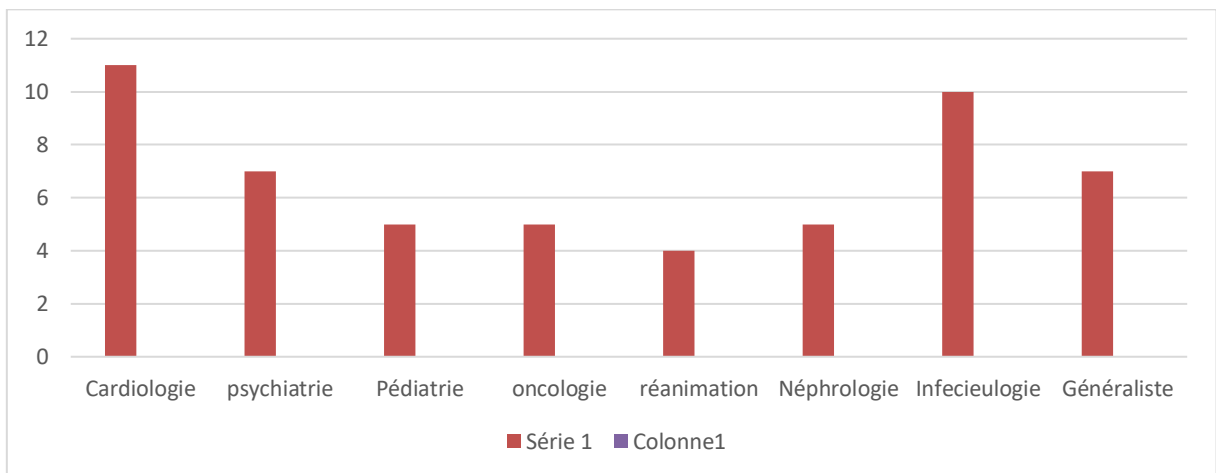


Figure 19: Représentation graphique de l'échantillon

D'après notre enquête, la plupart des médecins questionnés sont d'où services cardiologie en premiers position et infectiologie, et en plus d'où les services psychiatrie, oncologie, réanimation, néphrologie...

❖ **Demandez-vous un dosage des médicaments pour vos patients ?**

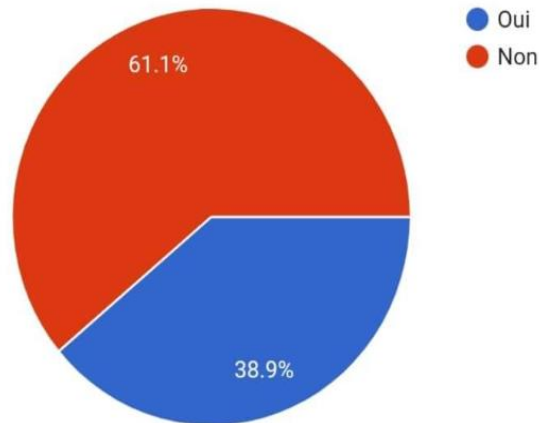


Figure 20: demande du dosage des médicaments

La majorité des médecins participant à notre enquête ne demande pas le dosage des médicaments (61.1%) et (38.9 %) médecins demande le dosage pour leur patients.

❖ **Si oui, quels sont les motifs de la demande ?**

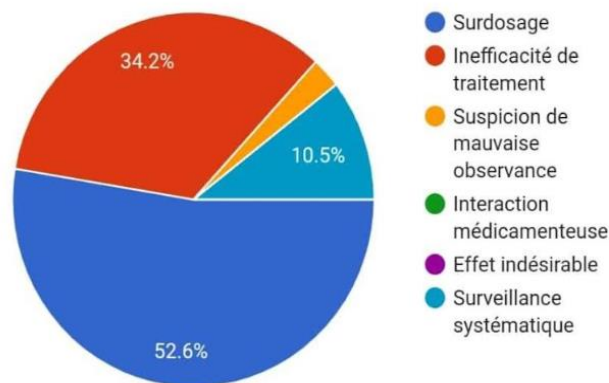


Figure 21: Motifs de la demande

Les 61.1 % des médecins qui ne demandent pas le dosage des médicaments, on l'est exclues.

La grande partie des médecins qui demande le dosage (52.6%) exige le cas de surdosage, et 34.2% en cas d'inefficacité de traitement.

❖ **Pour quels médicaments ?**

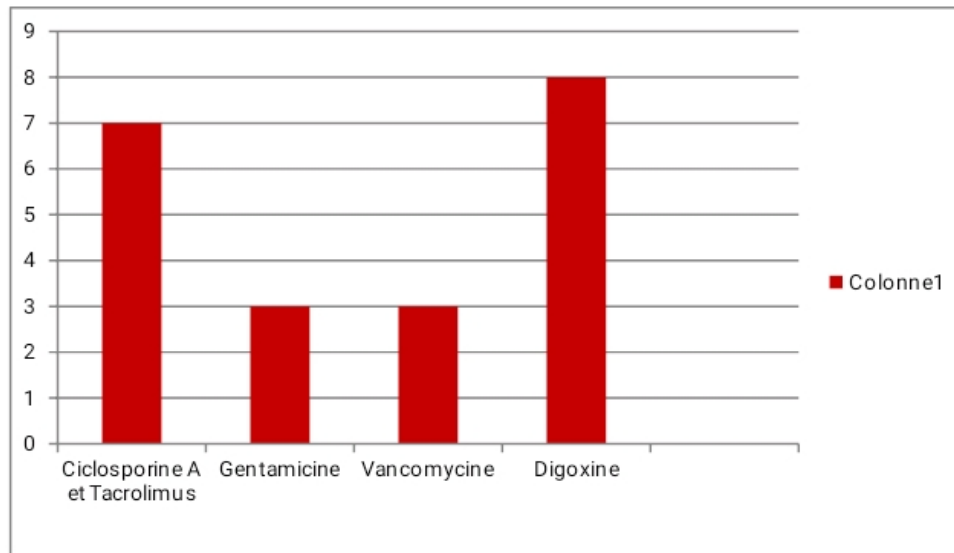


Figure 22: Les médicaments dosés

On constate que les principaux médicaments dosés sont la Digoxine, le Cyclosporine A et la Tacrolimus.

Aussi, la Gentamicine et la Vancomycine sont demandées en deuxième position comme il est montré dans l'histogramme ci-dessus.

❖ **Vous-optimisez la posologie individuelle à partir de mesures de concentrations sanguines en médicament ?**

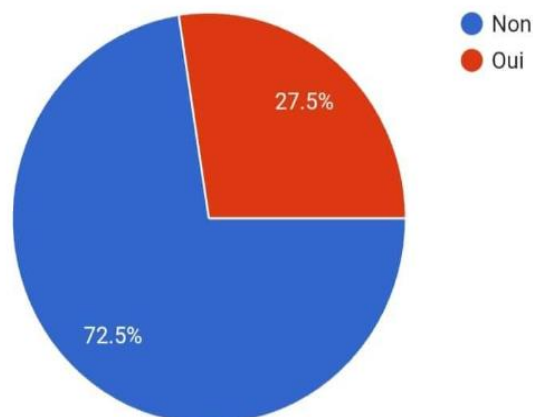
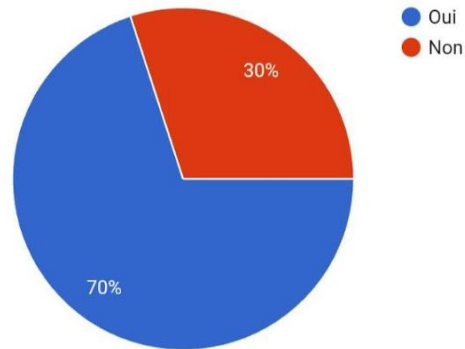


Figure 23: Optimisation de la posologie individuelle

Le diagramme ci-dessus montre que la plupart des médecins n'optimisent pas la posologie individuelle à partir des résultats du dosage plasmatique des médicaments (72.5%).

❖ Optimisation de la posologie individuelle contribue à l'amélioration de l'état de patient ?



70% des médecins répondent par oui, et déclare que l'optimisation de la posologie individuelle contribue à l'amélioration de l'état de patient, et 30% répondent par non.

❖ Le dosage des médicaments dans le sang disponible au niveau des laboratoires de biologie de votre hôpital ?

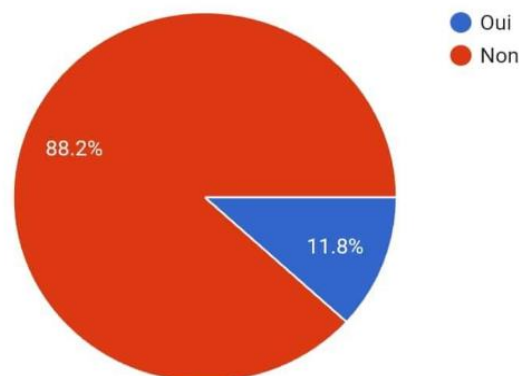


Figure 24 : Disponibilité des dosages des médicaments dans l'hôpital

Dans plus de la moitié (88.2%) le dosage des médicaments au niveau du laboratoire de l'hôpital, où nos médecins participants travaillent, n'est pas disponible.

❖ **Avez-vous une idée sur les laboratoires où s'effectue le dosage ?**

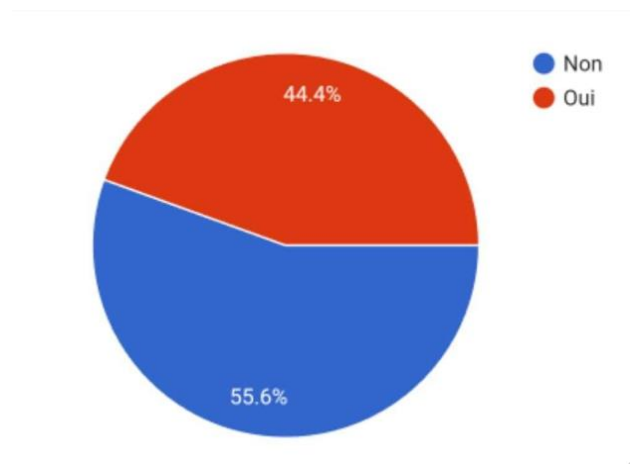


Figure 25 : Les laboratoires qui font le dosage

55.6 % des médecins n'ont aucune idée sur les laboratoires qui font le dosage des médicaments, et 44.4 % des médecins ayant répondu oui.

❖ **Si non, pourquoi vous ne demandez pas un dosage des médicaments pour vos patients ?**

61.1% des médecins ont déclaré qu'ils ne demandent pas de dosage des médicaments pour leurs patients.

La principale raison à cela, sur laquelle la plupart de ces médecins sont unanimes, est que les analyses ne sont pas disponibles dans les laboratoires, et elles sont coûteuses si elles sont disponibles.

❖ **Connaissez-vous dans quel cas le dosage des médicaments s'avère-t-il indispensable ?**

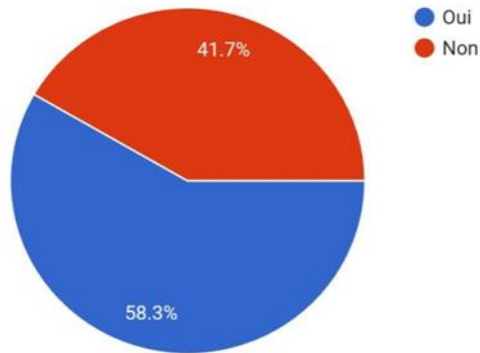


Figure 26: Cas du dosage des médicaments

La plupart des médecins qui ne demandent pas de dosage des médicaments (58,3%) savent dans quels cas ce dernier est nécessaire.

Selon eux, les cas d'intoxication médicamenteuse sont les cas les plus invitants à mesurer la concentration de la drogue dans le sang. Et en plus d'autres cas :(Inefficacité de traitement, dans le cas où les médicaments sont index thérapeutique étroits, insuffisance rénale).

❖ Dans les cas qui nécessitent un dosage des médicaments) intoxication médicamenteuse, surdosage, efficacité de traitement) vous réagissez comment ?

Les médecins qui ne savent pas quels cas nécessitent de mesurer la concentration du médicament dans l'organisme (41,7 %) n'ont pas répondu à cette question.

Alors que, pour ceux qui répondent certains, ils ont déclaré qu'ils sont arrêtés complètement le traitement en cas d'intoxication médicamenteuses, ou ils sont remplacé le médicament par un autre médicament en cas d'échec du traitement.

Et dans les cas qui nécessitent un suivi thérapeutique pharmacologique, ils ont préféré de suivre les paramètres biologiques et les cas cliniques.

❖ Avez-vous une idée de combien le dosage des médicaments coûte, et est-ce que le prix est chère

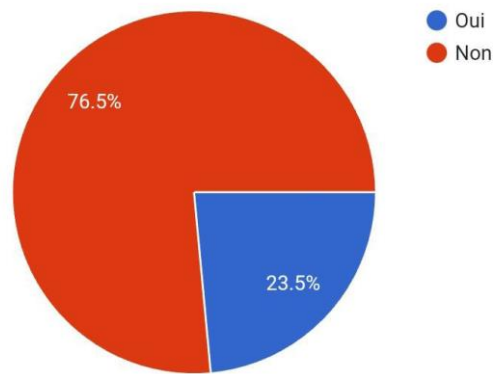


Figure 27: Les frais du dosage

Selon les médecins qui répondent à cette question par « oui » (23.5%) ; dans les hôpitaux, les dosages des médicaments coûtent cher à cause des prix élevés des réactifs mais chez les laboratoires privés les prix sont standards.

❖ Pour votre avis le dosage des médicaments dans notre pays est :

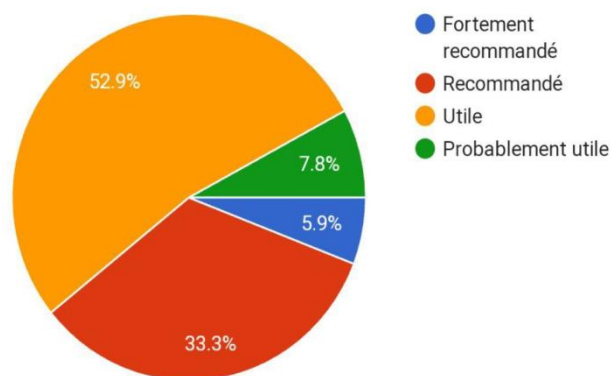


Figure 28 : L'intérêt du dosage

Le dosage des médicaments dans l'organisme pour quel que ce soit la raison (intoxication médicamenteuse, surdosage, suivi thérapeutique pharmacologique) est utile

dans l'avis de la plupart des médecins (52.9%), et qu'il est contribué à l'amélioration de l'état de patient.

Alors que 33.3% des médecins déclarent que le dosage des médicaments est recommandé c'est-à-dire qu'il a un complément bénéfique, mais on peut s'en passer quant à la minorité d'entre eux. 13.7%, ils sont divisés entre ceux qui ont dit que la demande de dosage est fortement recommandée et probablement utile.

➤ **Dans les cas qui nécessitent un dosage des médicaments) intoxication médicamenteuse, surdosage, inefficacité de traitement) vous réagissez comment?**

Les médecins qui ne savent pas quels cas nécessitent de mesurer la concentration du médicament dans l'organisme 41.7% n'ont pas répondu à cette question.

Alors que certains les autres ont déclaré qu'il sont arrête complètement le traitement en cas d'intoxication médicamenteuse et ils sont remplace le médicament par un autre médicament en cas d'échec du traitement.

Et dans les cas qui nécessite un suivie thérapeutique pharmacologique i, ils font le suivi des paramètres biologiques et les cas cliniques.

4. Discussion et interprétation des résultats

Le présent travail a été effectué dans le but de connaître la situation de dosage des médicaments pour tous les raisons dans CHU Franz Fanons Blida en Algérie et qu'il pratique en routine. La discussion des résultats obtenus est basée sur les données de littérature. Plusieurs travaux ont été réalisés sur le dosage utilisés dans mais aucune étude n'a évoqué le dosage. Par conséquent, afin de discuter les résultats de la présente étude.

➤ **Spécialité des médecins interrogés**

Dans cette étude, parmi toutes les spécialités qui ont répondu au questionnaire : cardiologie, psychiatrie, néphrologie, réanimation, infectiologie étaient les plus présentes.

Ce résultat peut être expliqué par le fait que ces spécialités utilisent des médicaments ont des index thérapeutiques étroits et des patients qui nécessite le suivi thérapeutique et l'adaptation de la posologie.

En effet, d'après les néphrologues dans la pris en charge des greffant des reins on administre les immunosuppresseurs qui nécessite un suivi thérapeutique rigoureuse, a cause du manque des laboratoire spécialisé dans la régions du Blida, les médecins de ce service sont

obligé d'évacuer les prélèvements au laboratoire au niveau des laboratoires d'Alger : CHU Bab El Oued dans le service de toxicologie.

➤ **Les médecins demandent le dosage des médicaments pour leur patient**

D'après notre étude :

- 61.1 % médecins ne demandent pas le dosage des médicaments pour leurs patients.
- 38.9 % médecins demandent le dosage pour leurs patients.

Dans les cas nécessitant le dosage des médicaments « l'adaptation de la posologie, le suivi thérapeutique pharmacologique ou l'intoxication médicamenteuse.... » Nous remarquons ici que Les médecins, pour la plupart, s'appuient sur les signes cliniques, changement de traitement et les paramètres biologiques, et la raison en est que le dosage des médicaments n'est pas disponible dans la plupart des laboratoires, et si disponible, le prix est très cher.

❖ **Si oui**

Ce questionnaire pour les médecins demande le dosage des médicaments

➤ **Quels sont les motifs de la demande**

Les situations dans lesquelles une demande d'analyse est très nécessaire sont : le suivi thérapeutique pharmacologique (surveillance systémique) et l'intoxication médicamenteuse (surdosage) mais la majorité des médecins les font dans le cas de surdosage 52.6%, et 34.2% les font dans le cas d'inefficacité de traitement.

Dans le cas de la surveillance systémique juste 10.5% des médecins les font, malgré sa nécessité et son importance pour l'individualisation de la posologie et le suivi de l'efficacité et de l'innocuité du traitement.

➤ **Pour quels médicaments dans votre service le suivi thérapeutique est-il utile et plus demandé**

Les médicaments nécessitant l'individualisation de la posologie et le suivi thérapeutique pharmacologique se caractérisent par des caractéristiques particulières.

" Effet pharmacologique relié de manière consistante à la concentration sanguine, marge thérapeutique étroite, grande variabilité inter individuelle a la réponse aux traitements..... "

- Spécialités infectiologie : gentamicine et vancomycine « inefficacité de traitement par la résistance des bactéries »

- Les psychotrope « les antidépresseurs, les antipsychotiques, des antipsychotique » et les anticancéreux parmi les médicaments nécessitant dosage dans les milieux biologiques en raison de l'importante variabilité intra- et interindividuelle et le risque de surdosage, mais les psychiatre et les oncologue ont annoncé qu'ils ne demandent pas le dosage des médicament pour des raisons différentes.

➤ **Vous optimisez la posologie individuelle à partir de mesures de concentration sanguines en médicaments**

La pluparts des médecins n'optimisent pas la posologie individuelle à partir de mesures la concentration sanguine de médicament.

La majorité des réponses est par non, La pluparts des médecins 72.5% n'optimisent pas la posologie individuelle à partir de mesures de concentrations sanguines de médicament, certains des médecins que nous avons interrogés ne connaissaient même pas l'existence de dosage des médicaments de leur importance pour l'individualisation de posologie.

De sorte qu'ils dépendent pour déterminer la dose initiale de l'état, du poids et de l'âge du patient, et qu'ils suivent l'efficacité du traitement et son innocuité ou son inefficacité sur les symptômes clinique ou paramètres biologique.

27.5% les font oui, c'est un petit pourcentage par rapport à son importance.

➤ **L'optimisation de la posologie individuelle contribuée a l'amélioration de l'état de patient**

L'optimisation de posologie est une approche pluridisciplinaire dont l'objectif principal est d'améliorer le bien-être du malade. Elle consiste, à partir de mesures de concentrations sanguines en médicament, à déterminer un schéma posologique optimal permettant d'obtenir des concentrations circulantes efficaces mais aussi non toxiques situées dans la zone thérapeutique.

Notre étude démontre que la pluparts des médecins n'optimisent pas la posologie individuelle mais en même temps, la majorité des médecins 70% s'accordent à dire que la l'individualisation de posologie en mesurant la concentration du médicament dans les milieux biologique contribue efficacement à l'amélioration de l'état de santé du patient.

➤ **Le dosage des médicaments dans le sang disponible au niveau des laboratoires de biologie de votre hôpital**

Notre étude prouve que la plupart des médecins ne demandent pas le dosage des médicaments pour leur patients dans les cas d'inefficacité thérapeutique ou intoxication médicamenteuse ou pour la suivie thérapeutique pharmacologique ou l'individualisation de la posologie, bien que la plupart d'entre eux sachent qu'il est très important et contribué a l'amélioration de l'état du patient.

Nous avons expliqué cela par l'Indisponibilité de dosage des médicaments dans les laboratoires d'analyse médicale que ce soit privé ou étatique, d'après ce que les médecins ont répondu.

Plus de la moitié des médecins 55.6% qui répondent non pour la disponibilité de dosage au niveau des laboratoires.

➤ **Avez-vous une idée sur les laboratoires où s'effectue le dosage ?**

Les 55.6% des médecins n'ont aucune idée sur les laboratoires effectuent le dosage des médicaments.

Les 44.4% des médecins qui ont répondu par oui ont mentionné les laboratoires suivants :

l'institut pasteur, laboratoire de CHU Mustapha Bacha, laboratoire de CHU Bab El Oued, laboratoire privé Oueld Rouis.

Tous les médecins ayant répondu au questionnaire de Blida, et les laboratoires cités sont tous situés dans la wilaya d'Algérie Cela signifie que les prélèvement est effectué, puis les échantillons sont envoyés aux laboratoires mentionnés ci-dessus, Cela prend beaucoup de temps et peut conduire à de faux résultats si les conditions de transport et de conservation ne sont pas respectées.

❖ **Si non,**

❖ **pourquoi vous ne demandez pas un dosage des médicaments pour vos patients**

Dans cette enquête, la plupart des médecins ne demande pas le dosage, ce résultat peut être expliqué par l'absence du laboratoire spécialisé sur Blida, par conséquent ils ont obligé de faire l'analyse hors wilaya, ce qui prend beaucoup de temps, ainsi que la réalisation de cette analyse nécessite des personnels qualifiés qui a été rapporté par E.MANSOURI et al en 2014.

En plus d'autres raisons, elles ne sont pas essentielles parce que les médecins sont satisfaits du suivi clinique et des analyses biologiques des patients.

Alors que certains de ces médecins ont annoncé qu'ils n'étaient même pas au courant de l'existence de ces analyses dans les laboratoires et ils ne se rendaient pas compte de leur importance.

➤ **Connaissez-vous dans quel cas le dosage des médicaments s'avéré t'il indispensable**

D'après notre étude Plus de la moitié des médecins qui ont répondu par non, Ils ont admis savoir dans quels cas il faut demander un dosage des médicament dans l'organisme.

La plupart des cas mentionnés par les médecins sont : l'intoxication médicamenteuse, l'inefficacité de traitement.

Le suivi thérapeutique pharmacologique et l'optimisation de la posologie individuelle des cas ou le dosage des médicaments devient très important, afin de prévenir les intoxications médicamenteuses et l'inefficacité de traitement.

➤ **Dans les cas qui nécessitent un dosage des médicaments (intoxication médicamenteuse, surdosage, inefficacité de traitement) vous réagissez comment**

Les médecins qui ne savent pas quels cas nécessitent de mesurer la concentration du médicament dans l'organisme (41.7 %) n'ont pas répondu à cette question.

Alors que certains les autres ont déclaré qu'ils sont arrête complètement le traitement en cas d'intoxication médicamenteuses ils sont remplacé le médicament par un autre médicament en cas d'échec du traitement.

Et dans les cas qui nécessite un suivie thérapeutique pharmacologique i, ils font le suivi des paramètres biologique biologiques et les cas cliniques.

➤ **Pourquoi vous ne demandez pas un dosage des médicaments pour vos patients**

61.1% des médecins ont déclaré qu'ils ne demandent pas de dosage des médicaments pour leurs patients.

La principale raison à cela, sur laquelle la plupart de ces médecins sont unanimes, est que les analyses ne sont pas disponibles dans les laboratoires, et si elles sont disponibles, le prix sera très cher.

En plus d'autres raisons, les médecins sont satisfaits du suivi clinique et des analyses biologiques des patients.

Alors que certains de ces médecins ont annoncé qu'ils n'étaient même pas au courant de l'existence d'analyses dans les laboratoires et ne se rendaient pas compte de leur importance.

➤ **Pour votre avis le dosage des médicaments dans notre payé est**

Le dosage des médicaments dans l'organisme que ce soit pour l'intoxication médicamenteuse et le surdosage, ou pour le suivi thérapeutique pharmacologique de l'avis de la plupart des médecins qui ont répondu au questionnaire (52.9%) est utile c'est-à-dire qu'elle est contribuera l'amélioration de l'état de patient.

5. Recommandations

Au terme de notre enquête et si nous croisons les informations recueillies à travers le questionnaire, Notre thèse d'étude est une source de renforcement de ce projet décret.

Les recommandations proposées sont :

➤ **Au niveau du CHU Blida**

- Information du personnel médical sur l'importance de dosage des médicaments pour suivi thérapeutique.

- Amélioration des moyens de soins et de prise en charge dans CHU Blida car l'hôpital de Franz Fanons parmi les grands hôpitaux dans l'Algérie qui reçoit beaucoup des patients de différents Wilayas.
 - Demande de dosage des médicaments pour adaptation la posologie chez les patients.
 - Renforcer la collaboration avec les toxicologues du CHU Blida et les médecins.
 - Demande suivi et individualisation la posologie des médicaments surtout chez les patients dans les différent services de psychiatries, service néphrologie et service transplantation d'organes et de tissus.
- **Au niveau de service toxicologique**
- Mise en marche des techniques d'identification et de dosage des médicaments surtout pour ceux qui sont fréquemment utilisés par la toxicomanie.
 - Formation de l'équipe de service toxicologie sur le dosage dans la prise en charge des intoxications.
 - Collaboration continue avec le service toxicologie et les autre services (réanimation, néphrologie, cardiologie, oncologie, psychiatrie,...etc.) du CHU Blida.
- **Au niveau de ministre de la santé**
- l'état doit budget convenable pour ce dosage des médicaments afin que ce rembourser où niveau de CNAS et ce le cas mime pour les laboratoires privé.
 - Ce dernier doit être assuré au niveau des laboratoires privé pour diminues la charge aux hôpitaux.
 - Orientation de manière plus spécifique les actions de santé publique

Conclusion

Dans ce travail nous avons étudié la situation de dosage des médicaments pour tout les raisons : (suivi thérapeutique, adaptation et individualisation la posologie, intoxication médicamenteuse) pour certains médicaments dans CHU du Blida, nos questionnaires destinés à deux protagonistes importants de la santé publique : les médecins, les toxicologues.

Dans notre enquête sur le terrain qui nous a permis de mettre en évidence l'état et le concept et l'étendue de la demande de dosage par les médecins à leurs patients, et connaître sa disponibilité dans CHU Blida et les laboratoires privés du Blida.

Au terme de cette étude, nous concluons que la pluparts des médecins ne demande pas le dosage pour suivi thérapeutique, adaptation et individualisation la posologie chez leurs patients mais rare dans le cas d'intoxication médicamenteuse, sauf le service de néphrologie qui fait le dosage pour suivi et adaptation la posologie pour leurs patients, mais pas dans CHU du Blida, où est-ce fait en Alger (CHU Mustapha Bacha, CHU Bab El Oued), et le dosage dans le service toxicologie été réalisé seulement dans le cas d'intoxication médicamenteuse mais rarement car manque de réactif et à la faible collaboration clinico-analytique.

Référence bibliographique

Référence bibliographique

- [1] C. Pierre Marquet, *Suivi thérapeutique pharmacologique. Pour l'adaptation de posologie des médicaments - Pierre Marquet, Collectif*. Elsevier Masson, 2004.
- [2] Widmer, N. *et al.*, « Suivi thérapeutique des médicaments (I) les principes », *Revue Medicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-165/suivi-therapeutique-des-medicaments-i-les-principes> (consulté le 12 septembre 2022).
- [3] « Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance ». https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922 (consulté le 13 septembre 2022).
- [4] « Ministère de solidarité et de santé ». 2016.
- [5] « Les différentes formes de médicaments », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formes-medicament.html> (consulté le 7 septembre 2022).
- [6] Jesus Cardenas, « Le devenir du médicament dans l'organisme », *Doctissimo*, 11 décembre 2015. https://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/sa_4043_devenir.htm (consulté le 7 septembre 2022).
- [7] « Etapes du devenir du médicament ». <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament> (consulté le 7 septembre 2022).
- [8] U. F. O. Themes, « 6: Formes pharmaceutiques d'administration des médicaments | Medicine Key ». <https://clemedicine.com/6-formes-pharmaceutiques-dadministration-des-medicaments/> (consulté le 7 septembre 2022).
- [9] hart, « Cours de Pharmacologie générale Chapitre 2: -Les voies d'administration des médicaments », *SlideServe*, 22 septembre 2014. <https://www.slideserve.com/hart/cours-de-pharmacologie-g-n-rale-chapitre-2-les-voies-d-administration-des-m-dicaments> (consulté le 7 septembre 2022).
- [10] « Pharmacocinétique : Devenir du médicament dans l'organisme », *Pharmacorama*, 17 septembre 2016. <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-generalite/pharmacocinetique/> (consulté le 7 septembre 2022).
- [11] « ICM 6/7 - Pharmacocinetique », *Quizlet*. <https://quizlet.com/661059776/icm-67-pharmacocinetique-flash-cards/> (consulté le 7 septembre 2022).
- [12] A. Paci, « SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE EN ONCOLOGIE DU GAZ MOUTARDE À L'IMMUNOTHÉRAPIE », p. 30, 2019.

- [13] L. Piquard, « Le devenir du médicament dans l'organisme : un voyage en plusieurs étapes », *Actusoins - infirmière, infirmier libéral actualité de la profession*, 9 juin 2017. <https://www.actusoins.com/288281/devenir-medicament-lorganisme-voyage-plusieurs-etapes.html> (consulté le 7 septembre 2022).
- [14] J. Dangoumau, « PHARMACOLOGIE GENERALE », p. 558.
- [15] « Le devenir du médicament ». <http://utlcob.e-monsite.com/pages/content/le-devenir-du-medicament.html> (consulté le 7 septembre 2022).
- [16] « Distribution des médicaments - Médicaments », *Manuels MSD pour le grand public*. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/administration-des-m%C3%A9dicaments-et-pharmacocin%C3%A9tique/distribution-des-m%C3%A9dicaments> (consulté le 7 septembre 2022).
- [17] M. DELLALE, « LE MÉTABOLISME DES MÉDICAMENTS ». https://med.unistra.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/index.html (consulté le 7 septembre 2022).
- [18] H. Lüllmann, K. Mohr, L. Hein, J. Wirth, et D. Duval, *Atlas de poche de pharmacologie*, 5e édition. Paris: Médecine Sciences Publications, 2016.
- [19] « Élimination », *Pharmacorama*, 17 septembre 2016. <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-generalite/pharmacocinetique/elimination/> (consulté le 7 septembre 2022).
- [20] J. Alexandre, « Principes de Pharmacocinétique », p. 36.
- [21] Louis Léonard, Mohamed Ben Amar, et Collectif d'auteurs, *Les psychotropes - Pharmacologie et toxicomanie*, [Montréal] : Presses de l'Université de Montréal. 2002. Consulté le: 13 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.eyrolles.com/Loisirs/Livre/les-psychotropes-9782760618435/>
- [22] P.-L. Toutain, « Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques : ce que tout praticien doit savoir », *Prat. Veterinaire*, vol. 47, p. 414-417, 2012.
- [23] « Conditions de l'utilité et de la validité d'un dosage ». <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/dosage-des-medicaments-suivi-therapeutique-pharmacologique/42-conditions-de-l-utilite-et-de-la-validite-d-un-dosage>[https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=\[29\].+https%3A%2F%2Fpharmacomedicale.org%2Fpharmacologie%2Fdosage-des-medicaments-suivi-therapeutique-pharmacologique%2F42-conditions-de-l-utilite-et-de-la-validite-d-un-dosage](https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=[29].+https%3A%2F%2Fpharmacomedicale.org%2Fpharmacologie%2Fdosage-des-medicaments-suivi-therapeutique-pharmacologique%2F42-conditions-de-l-utilite-et-de-la-validite-d-un-dosage) (consulté le 7 septembre 2022).
- [24] E. L. le Dr Omaïma, « INTÉRÊT DU SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE ».

- [25] « [PDF] 7-bases-et-interet-du-suivi-therapeutique-et - Free Download PDF ». https://nanopdf.com/download/7-bases-et-interet-du-suivi-therapeutique-et_pdf (consulté le 7 septembre 2022).
- [26] F. Ognangue, « Intérêt de la Modélisation en Pharmacocinétique », Thesis, 2016. Consulté le: 15 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/15412>
- [27] « Revue générale de la pharmacodynamie - Pharmacologie clinique », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacodynamie/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-de-la-pharmacodynamie> (consulté le 7 septembre 2022).
- [28] « Variabilités pharmacocinétiques ». <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques> (consulté le 7 septembre 2022).
- [29] D. F. Cohen-Aubart, « Pharmacogénétique, Pharmacogénomique », p. 38.
- [30] F. Chbib, « Généralités sur le dosage des médicaments Exemples », Consulté le: 13 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.academia.edu/23130399/G%C3%A9n%C3%A9ralit%C3%A9s_sur_le_dosage_des_m%C3%A9dicaments_Exemples
- [31] « Les facteurs de variations de l'activité des médicaments - pptvideo online télécharger ». <https://slideplayer.fr/slide/9710289/> (consulté le 12 septembre 2022).
- [32] « Facteurs de variabilité pathologique - Cours variabilité de la réponse pharmacologique aux ttt », *StuDocu*. <https://www.studocu.com/fr/document/universite-le-havre-normandie/pharmacologie/facteurs-de-variabilite-pathologique/7372970> (consulté le 12 septembre 2022).
- [33] « GÉNOMIQUE ET INFORMATIQUE : L'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutique ». <https://www.senat.fr/rap/o99-020/o99-0207.html> (consulté le 12 septembre 2022).
- [34] É. Pautas, C. Lopez, A. Gouronnec, S. Gravelaine, I. Peyron, et F. Lapostolle, « Mise au point sur la prise en charge des intoxications digitales chez le sujet âgé À propos d'un cas traité par anticorps antidigitaliques », *Gériatrie Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.*, vol. 10, n° 4, p. 355-363, déc. 2012, doi: 10.1684/pnv.2012.0382.
- [35] DJEDDI RACHDA et BOUAOUD AMIRA, « Analytique et Pharmacologique dans une étude Préliminaire de Bioéquivalence « cas de la metformine » ». Université Akli Mohand Oulhadj (Bouira), 2017 2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://dspace.univ-bouira.dz:8080/jspui/bitstream/123456789/2075/1/m%C3%A9moire.pdf>

- [36] Claudette BERNY, Alain FEUILLU, Jacques GREFFE, et Monique MANCHON, « Cahier de formation biologie médicale, dosage des médicaments », vol. Tome 1, n° 09, p. 89, 1997.
- [37] « 52-54-Manifestation-BIO75-V3.pdf ». Consulté le: 12 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.edp-biologie.fr/images/stories/focus/clinique/2015/52-54-Manifestation-BIO75-V3.pdf>
- [38] H. LINGMAN, « Trends anale de chimie », 1991.
- [39] Ph. HYBERT, « Préparation des échantillons d'origine biologiques préalable à leur analyse », 1999.
- [40] P. Compagnon, V. Danel, et J.-P. Goullé, « Place des analyses toxicologiques », *Réanimation*, vol. 15, n° 5, p. 370-373, oct. 2006, doi: 10.1016/j.reaurg.2006.07.003.
- [41] A. Roux, « Dosage des médicaments: du prélèvement au résultat », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 14, n° 1, p. 32-36, janv. 1999, doi: 10.1016/S0923-2532(99)80028-3.
- [42] G. M. Shenfield, « Therapeutic drug monitoring beyond 2000 », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 52 Suppl 1, p. 53-63, 2001, doi: 10.1046/j.1365-2125.2001.0520s1003.x.
- [43] L. A. Kaplan, « Standards of laboratory practice: guidelines for the maintaining of a modern therapeutic drug monitoring service », *Clin. Chem.*, vol. 44, n° 5, p. 1072-1140, mai 1998, doi: 10.1093/clinchem/44.5.1072.
- [44] « Principes des méthodes de dosage - notion de sensibilité et précision... » <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/dosage-des-medicaments-suivi-therapeutique-pharmacologique/41-principes-des-methodes-de-dosage-notion-de-sensibilite-et-precision> (consulté le 12 septembre 2022).
- [45] Émilie CLER, « Dosage des médicaments et des toxiques », p. 52-54, 2015.
- [46] « John LibbeyEurotext - Annales de Biologie Clinique - Personnalisation posologique des médicaments Quel apport du suivi thérapeutique pharmacologique ? » https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/personnalisation_posologique_des_medicaments_quel_apport_du_suivi_therapeutique_pharmacologique__299308/article.phtml (consulté le 12 septembre 2022).
- [47] N. Badrane, F. Zalagh, N. Ait Daoud, R. Bencheikh, et O. el bouazzi, « Suivi thérapeutique pharmacologique Concepts, intérêt et modalités pratiques », juill. 2020.
- [48] S. Labarde, « Enjeux du suivi thérapeutique pharmacologique », *Actual. Pharm.*, vol. 54, n° 549, p. 39-41, oct. 2015, doi: 10.1016/j.actpha.2015.07.008.

- [49] « Dosage des médicaments (Suivi Thérapeutique Pharmacologique) ». <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/dosage-des-medicaments-suivi-therapeutique-pharmacologique> (consulté le 12 septembre 2022).
- [50] C. Han, « Adhésion médicamenteuse durant le pèlerinage a la Mecque: quelles difficultés? Comment y remédier? Étude qualitative auprès des patients-pèlerins », p. 150.
- [51] « Suivi thérapeutique des médicaments (II) la pratique clinique », *Revue Medicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-165/suivi-therapeutique-des-medicaments-ii-la-pratique-clinique> (consulté le 12 septembre 2022).
- [52] L. Dobrek, « Chronopharmacology in Therapeutic Drug Monitoring—Dependencies between the Rhythmics of Pharmacokinetic Processes and Drug Concentration in Blood », *Pharmaceutics*, vol. 13, n° 11, p. 1915, nov. 2021, doi: 10.3390/pharmaceutics13111915.
- [53] A. Marsot, « Le suivi thérapeutique pharmacologique des antibiotiques aux Québec ». Laboratoire de Suivi Thérapeutique Pharmacologique et Pharmacocinétique, Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec), Canada, 10 août 2022.
- [54] E. Masson, « Dosages d'antibiotiques : pour quels objectifs et que faire des résultats ? », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/77489/dosages-d-antibiotiques-pour-quels-objectifs-et-qu> (consulté le 12 septembre 2022).
- [55] M. amine Kerdounet *al.*, « Mise en évidence de la variabilité pharmacocinétique inter et intraindividuelle lors du traitement par gentamicine en milieu hospitalier. », *J. Algér. Médecine*, vol. 26, n° 2, p. 43-46, mars 2018.
- [56] Mississauga B., « Monographie de Gentamicine », *Ontario*, p. 1-42, 2016.
- [57] M. L. Avent, B. A. Rogers, A. C. Cheng, et D. L. Paterson, « Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity », *Intern. Med. J.*, vol. 41, n° 6, p. 441-449, 2011, doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02452.x.
- [58] M. Moulin et A. Coquerel, *Pharmacologie*. Elsevier Masson, 2002.
- [59] « Exemples de dosages en clinique ». <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/dosage-des-medicaments-suivi-therapeutique-pharmacologique/43-exemples-de-dosages-en-clinique> (consulté le 7 septembre 2022).
- [60] P. Noone, T. M. Parsons, J. R. Pattison, R. C. Slack, D. Garfield-Davies, et K. Hughes, « Experience in monitoring gentamicin therapy during treatment of serious gram-negative sepsis », *Br. Med. J.*, vol. 1, n° 5906, p. 477-481, mars 1974, doi: 10.1136/bmj.1.5906.477.
- [61] W. M. Bennett et G. A. Porter, « Nephrotoxicity of common drugs used by urologists », *Urol. Clin. North Am.*, vol. 17, n° 1, p. 145-156, févr. 1990.

- [62] F. Boudia, H. Fetati, N. Mekaouche, M. S. Guellil, et H. Toumi, « Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine et dysfonctionnement rénal », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 13, n° 5, p. 380, sept. 2017, doi: 10.1016/j.nephro.2017.08.266.
- [63] E. Masson, « Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/61338/resume/suivi-therapeutique-pharmacologique-de-la-gentamic> (consulté le 12 septembre 2022).
- [64] « 0261F.pdf ». Consulté le: 12 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0261F.pdf>
- [65] F. Lemaitre, « Optimisation des thérapeutiques immunosuppressives par méthode pharmacologique. », p. 184.
- [66] « 48-Focus-Dosage-4-immunosuppresseurs-Biomnis.pdf ». Consulté le: 12 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2015/12/48-Focus-Dosage-4-immunosuppresseurs-Biomnis.pdf>
- [67] « Cyclosporine ». <https://go.drugbank.com/drugs/DB00091> (consulté le 13 septembre 2022).
- [68] « Figure 2. Structure chimique du tacrolimus d'après (15). », *ResearchGate*. https://www.researchgate.net/figure/Structure-chimique-du-tacrolimus-dapres-15_fig1_281534188 (consulté le 12 septembre 2022).
- [69] « Le suivi des patients greffés », *Actual. Pharm.*, vol. 60, n° 605, p. 26-30, avr. 2021, doi: 10.1016/j.actpha.2021.02.007.
- [70] E. Thervet, « Apports récents de la pharmacologie des traitements immunosuppresseurs utilisés en transplantation d'organe », *médecine/sciences*, vol. 24, n° 11, Art. n° 11, nov. 2008, doi: 10.1051/medsci/20082411961.
- [71] E. Masson, « Suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/61364/suivi-therapeutique-pharmacologique-du-tacrolimus> (consulté le 12 septembre 2022).
- [72] O. el bouazzi, S. Belabbes, N. Ait Daoud, R. Bencheikh, et N. Badrane, « Suivi thérapeutique pharmacologique en oncologie », juill. 2020.
- [73] guerfi, « Cour du drguerfi ». 2016.
- [74] « Drug-food interactions | OncologyPRO ». <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/Drug-food-interactions> (consulté le 12 septembre 2022).
- [75] « Bull cancer ». 2015. [En ligne]. Disponible sur: www.em-consulte.com/revue/bulcan ; www.sciencedirect.com
- [76] « Actualitépharaceutique », n° 594, mars 2020.

- [77] « Réflexions pour la mise en place d'un projet global de suivi... »
<https://www.edimark.fr/lettre-pharmacologue/reflexions-mise-place-projet-global-suivi-therapeutique-anticancereux> (consulté le 15 septembre 2022).
- [78] Y. Y. Hon et W. E. Evans, « Making TDM work to optimize cancer chemotherapy: a multidisciplinary team approach », *Clin. Chem.*, vol. 44, n° 2, p. 388-400, févr. 1998.
- [79] B. Gao, S. Yeap, A. Clements, B. Balakrishnar, M. Wong, et H. Gurney, « Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 30, n° 32, p. 4017-4025, nov. 2012, doi: 10.1200/JCO.2012.43.5362.
- [80] « Revue de médecine pratique », n° 77, avr. 2018.
- [81] L. F. Hutchins, J. M. Unger, J. J. Crowley, C. A. Coltman, et K. S. Albain, « Underrepresentation of Patients 65 Years of Age or Older in Cancer-Treatment Trials », *N. Engl. J. Med.*, vol. 341, n° 27, p. 2061-2067, déc. 1999, doi: 10.1056/NEJM199912303412706.
- [82] « La Lettre du Pharmacologue », vol. 29, n° 1, mars 2015.
- [83] « Bulletin Infirmier du Cancer 149 », vol. 19, n° 84, 2019.
- [84] « Le dosage plasmatique des médicaments psychotropes à des fins thérapeutiques : recommandations du groupe d'experts AGNP-TDM », *Revue Médicale Suisse*.
<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2006/revue-medicale-suisse-67/le-dosage-plasmatique-des-medicaments-psychotropes-a-des-fins-therapeutiques-recommandations-du-groupe-d-experts-agnp-tdm> (consulté le 12 septembre 2022).
- [85] A. Karolann, « MONITORAGE THÉRAPEUTIQUE DES PSYCHOTROPES ». Institut universitaire en santé mentale de Montréal CIUSSS de l'Est-de-l'île-de-Montréal. Consulté le: 12 août 2022. [En ligne]. Disponible sur:
https://www.apesquebec.org/sites/default/files/formation/2020/20201111_FDDIR_monitorage-therapeutique/20201111_FDDIR_psychotropes_presentation.pdf
- [86] S. EttaiebErrahmani, R. Zamoum, R. Abtroun, et B. Alamir, « Pertinence de l'analyse toxicologique dans les intoxications médicamenteuses aiguës », *ToxAlgér.*, vol. 4, n° 1, p. 12-20, juin 2014.
- [87] « Journal LE MATIN », 2 août 2022.
- [88] Bismuth C., « Les intoxications médicamenteuses aiguës », *Rev. Prat.*, vol. 47, n° 714, p. 5, 1997.
- [89] LAMBERT, H, MANEL, J, BELLOU, A, et EL KOUCH, S, « Morbidité et mortalité par intoxications médicamenteuses aiguës en France », *Rev. Prat. Paris*, vol. 47, n° 7, p. 716-720, 1997.

- [90] Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.
- [91] B. Mégarbane *et al.*, « Prise en charge des intoxications médicamenteuses et par drogues récréatives », p. 71.
- [92] « Intoxication médicamenteuse : symptômes, traitement - Ooreka », *Ooreka.fr*.
//medicament.ooreka.fr/astuce/voir/616145/intoxication-medicamenteuse (consulté le 12 septembre 2022).
- [93] Mégarbane B et Baud F, « Principales intoxications aiguës », *Rev. Prat. Paris*, vol. 56, n° 13, p. 1603, 2006.
- [94] P. Taboulet, F. J. Baud, et C. Bismuth, « Clinical features and management of digitalis poisoning--rationale for immunotherapy », *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, vol. 31, n° 2, p. 247-260, 1993, doi: 10.3109/15563659309000392.
- [95] E. M. Strachan, C. A. Kelly, et D. N. Bateman, « Electrocardiogram and cardiovascular changes in thioridazine and chlorpromazine poisoning », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 60, n° 8, p. 541-545, oct. 2004, doi: 10.1007/s00228-004-0811-7.
- [96] D. E. Legeard, « Les intoxications médicamenteuses », p. 49.
- [97] P. Lheureux, V. Maes, et R. Askenasi, « Du Bon Usage Du Laboratoire De Toxicologie 1re partie : Aspects techniques », *Réanimation Urgences*, vol. 5, n° 2, p. 87-95, janv. 1996, doi: 10.1016/S1164-6756(96)80152-6.
- [98] Pr KADDOUR Salma et Pr ZAMOUM Radia, « Le PREANALYTIQUE en BIOTOXICOLOGIE ». <https://www.facebook.com/people/Service-de-Toxicologie-CHU-de-Bab-El-Oued/100068914733858/> (consulté le 13 septembre 2022).
- [99] B. Megarbane, L. Donetti, T. Blanc, G. Chéron, et F. Jacobs, « Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation », *Réanimation*, vol. 15, p. 332-342, oct. 2006, doi: 10.1016/j.reaurg.2006.07.006.
- [100] A. Pechard, A.-S. Besson, A. Mialon, C. Berny, et M. Manchon, « Analyse critique des différentes méthodes utilisées pour le dépistage toxicologique dans un laboratoire d'urgence », *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, vol. 57, n° 5, p. 525-37, oct. 1999.
- [101] P. Nisse, « Le screening toxicologique aux urgences », p. 14, 2010.
- [102] B. Mégarbane, J.-L. Fortin, et M. Hachelaf, *Les intoxications: Prise en charge initiale*. Ganges: Urgence Pratique Publications, 2010.

Résumé

Résumé

Le dosage des médicaments dans l'organisme est un outil essentiel dans la prise en charge des patients. Il consiste à mesurer et interpréter les concentrations des médicaments dans les milieux biologiques de manière à déterminer la dose de médicament correcte pour un patient donné pour des différentes raisons de dosage (suivi thérapeutique, adaptation et individualisation la posologie, intoxication médicamenteuse).

L'objectif principal de cette étude est de décrire l'activité et la situation du CHU Blida Franz Fanons, service Toxicologie Blida et l'avis des médecins et l'entendu de son utilisation concernant le dosage des médicaments dans l'organisme.

Il s'agit principalement d'une étude descriptive transversale, la collecte des données est faite à travers un questionnaire qui a été adressé aux médecins du 27 juin 2022 au 05 août 2022.

L'échantillon est constitué de 54 médecins dont 38.9 % ont eu recours à l'utilisation de dosage des médicaments, le motif de demande était le cas de surdosage 52.6%, La majorité des demandes provenaient du service de néphrologie et 34.2% en cas d'inefficacité de traitement, La répartition des médicaments dosés était comme suit : la digoxine (8) le tacrolimus, et la cyclosporine (7), la vancomycine (3), la gentamycine (3), et 61.1% ne demande pas le dosage à leur patients qui utilisent les paramètres biologiques et clinique pour suivi à leurs patients sous traitement où changent le médicament au lieu le dosage.

Mots clés : dosage des médicaments, suivi thérapeutique, intoxication médicamenteuse, Blida

ملخص

يعتبر قياس أو تحليل جرعة الأدوية في الجسم أداة أساسية في تدبير المرضى. وهو يتألف من قياس وتفسير تركيزات الدواء في الوسط البيولوجي من أجل تحديد جرعة الدواء الصحيحة لمريض معين لأسباب مختلفة (المراقبة العلاجية ، وتكييف الجرعة وإضفاء الطابع الفردي عليها ، وتسمم الدواء).

الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو وصف نشاط وحالة المستشفى الجامعي فرنس فانون البليدة، قسم علم السموم في البليدة ورأي الأطباء ومدى استخدامهم لقياس تركيز الأدوية في الجسم.

إنها بشكل أساسي دراسة مقطعية وصفية ، ويتم جمع البيانات من خلال استبيان يتم إرساله إلى الأطباء من 27 يونيو 2022 إلى 5 أغسطس 2022.

العينة مكونة من 54 طبيباً، 38.9% منهم لجئوا إلى استخدام قياس تركيز جرعة دوائية ، وسبب الطلب هو حالة الجرعة الزائدة 52.6% ، وجاءت غالبية الطلبات من قسم أمراض الكلى و 34.2% في حالة عدم فعالية العلاج ، كان توزيع الأدوية الموصوفة على النحو التالي: ديجوكسين (8) تاكروليموس ، وسيكلوسبورين (7) ، فانكومايسين (3) ، جنتامايسين (3) ، و 61.1% لم تتطلب قياس تركيز الدواء لمرضاهم حيث يستخدمون التحاليل البيولوجية لمتابعة مرضاهم تحت العلاج أو يتم تغيير الدواء.

الكلمات المفتاحية: جرعة الدواء ، المتابعة العلاجية ، التسمم الدوائي ، البليدة

Abstract

The dosage of drugs in the body is an essential tool in the management of patients. It consists in measuring and interpreting the concentrations of drugs in biological media in order to determine the correct drug dose for a given patient for different reasons of dosage (therapeutic follow-up, adaptation and individualization of the dosage, drug intoxication).

The main objective of this study is to describe the activity and the situation of the CHU Blida Franz Fanons, Toxicology Department Blida and the opinion of doctors and the understanding of its use concerning the dosage of drugs in the body.

It is mainly a descriptive cross-sectional study, the collection of data is done through a questionnaire that addressed to doctors June 27, 2022 to August 05, 2022.

The sample consists of 54 doctors of which 38.9% had recourse to the use of drug dosage, the reason for request was the case of overdose 52.6%, The majority of requests came from the department of nephrology and 34. The distribution of drugs dosed was as follows: digoxin (8) tacrolimus, and cyclosporine (7), vancomycin (3), gentamycin (3), and 61.1% do not ask the dosage to their patients who use the biological and clinical parameters to monitor their patients under treatment or change the drug to link the dosage.

Key words: drug dosage, therapeutic follow-up, drug intoxication, Blida

Annexe

Dosage des médicaments dans l'organisme

Chère Docteurs,

Nous sommes des internes en pharmacie de l'université de Saad Dahleb-Blida Dans le cadre de la préparation de notre thèse de fin d'études intitulé « dosage des médicaments dans l'organisme », nous vous dirigeons ce questionnaire a fin d'étudier l'importance et l'intérêt du dosage des médicaments pour le suivi thérapeutique et l'adaptation individuelle de la posologie pour la santé publique ,sur la base de vos réponses, nous évaluerons la situation et nous atteindrons le meilleur en réalité dans ce domaine.

- Demandez-vous un dosage des médicaments pour vos patients?

Oui

Non

Si oui :

- Quels sont les motifs de la demande (indication) ?

Surveillance systématique

Surdosage

Inefficacité du traitement

Suspicion de mauvaise observance

Interaction médicamenteuse

Effet indésirable: type:

.....
.....

Autre:.....

.....

- Pour quels médicaments dans votre service la suivie thérapeutique est-il utile et plus demandés ?

.....
.....

- Vous-optimisez la posologie individuelle à partir de mesures de concentrations sanguines en médicament ?

Oui

Non

- L'optimisation de la posologie individuelle contribue à l'amélioration de l'état du patient ?

Oui

Non

- Le dosage des médicaments dans le sang disponible au niveau de laboratoire central de biologie-CHU BLIDA ?

Oui

Non

- Avez-vous une idée sur les laboratoires où s'effectue le dosage ?

Oui

Non

Si oui ; les quelles

.....

Si non :

- Pourquoi vous ne demandez pas un dosage des médicaments pour vos patients ?

.....

.....

- Connaissez-vous dans quel cas le dosage des médicaments s'avère t'il indispensable ?

Oui

Non

Si oui ; Lesquelles ?

.....

.....

- Dans les cas qui nécessitent un dosage des médicaments, vous réagissez comment ?

.....

.....

.....

- En cas d'inefficacité thérapeutique ou d'intoxication, comment procédez-vous ?

.....

.....

.....

- Avez-vous une idée de combien le dosage des médicaments coûte, et est-ce que le prix est cher?

Oui

Non

- Pour votre avis le dosage des médicaments dans notre pays

1. Fortement recommandé

2. Recommandé

3. Utile

4. Probablement utile

En remplissant ce questionnaire vous nous aiderez à enrichir notre thèse de fin d'étude autant que Docteur en pharmacie, nous vous remercions pour votre aide qui ne sera très précieuse.