

19/07/2020

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB – BLIDA 1 –

UNIVERSITE BLIDA 1
FACULTE DE MEDECINE



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de DOCTEUR EN PHARMACIE

**INTITULÉ : ÉTUDE PRÉLIMINAIRE DE L'INFLUENCE DE LA PRISE
MÉDICAMENTEUSE SUR L'ÉLECTROPHORÈSE DES PROTÉINES SÉRIQUES**

Session : 08 juillet 2020

Réalisé et présenté par : **Boukhelifa Meriem**
Zeroug Nour El Houda

Devant le jury :

Président de jury : **Professeur BENAZZIZ OURDA**
Encadreur : **Professeur BOUDJELLA MOHAMED LOTFI**
Membres de jury : **Docteur BENREBHA NESSERINE**
Docteur MIRIOUA AMEL

[Signature]
Dr. BOUDJELLA M. L.
Professeur Agrégé
de Pharmacologie



Remerciements

Ce travail est l'aboutissement d'un long cheminement au cours duquel on a bénéficié de l'encadrement, des encouragements et du soutien de plusieurs personnes, à qui nous tenons à dire profondément et sincèrement... MERCI.

À NOTRE MAITRE, ET RAPPORTEUR DE THÈSE. PROFESSEUR BOUDJELLA MOHAMED LOTFI, PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR EN IMMUNOLOGIE ;

Nous sommes très honorées de vous avoir comme encadreur et président de jury de notre thèse. Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession. Veuillez, cher Maître, trouvé dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

À MADAME, PRÉSIDENTE DE JURY, PROFESSEUR BENAZZIZ OURDA ;

Nous vous sommes très reconnaissantes de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail. Veuillez trouver, chère Professeur, le témoignage de notre grande reconnaissance et de notre profond respect. Nous sommes très honorées de vous avoir comme président du jury de notre thèse

AUX JUGES DE THESE : DOCTEUR BENREBHA NESSRINE ET DOCTEUR MIRIOUA AMEL ;

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger dans notre jury. Nous vous sommes très reconnaissantes de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail. Veuillez trouver, chères Docteurs, le témoignage de notre grande Reconnaissance et de notre profond respect.

Dédicace (1)

A toi maman...

Je t'aime ...

Dédicace (2)

Tout d'abord je tiens à remercier Dieu le tout puissant de m'avoir donné la santé, la volonté, la patience durant mes études et de m'avoir fourni sa bénédiction.

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour.

A mes chers parents ;

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon bien être. Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation ; quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai vous remercier comme il se doit et nulle dédicace ne puisse exprimer ma reconnaissance pour votre patience illimité et votre aide.

Je prie Dieu, le tout puissant, de vous garder au près de nous et de vous donner la santé, bonheur et longue vie.

Merci du fond du cœur, je ferai tout pour que vous soyez fières de moi.

A mes chers frères et sœurs : Farida, Ghania, Rabeh, Fatima, Hamza, Lamia ;

Qu'ils m'ont toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études et qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, et de générosité, en témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège.

A mon cher fiancé ;

Pour ta compréhension, ta confiance, ta patience et ta tendresse. Tu m'as toujours soutenu et réconforté, tu es et tu resteras ma source d'encouragement.

Merci pour tous les moments de joie que tu m'apportes, Pour l'encouragement et l'aide que tu m'a toujours accordé, et merci d'être à mes cotés. Sincère gratitude.

A mon cher binôme Maria ;

Au nom de l'amitié qui nous a unis et des souvenirs de tous les moments que nous avons passée ensemble , Merci pour ton Soutien moral, patience et compréhension tout au long de ce projet. , je te dédie ce travail, et Je vous souhaite plein de bonheur, de réussite et une brillante carrière professionnelle.

Nour EL Houda.Z

Résumé

INTRODUCTION

La prescription d'un médicament expose le patient à développer des effets indésirables, prévisibles enregistrés après les essais cliniques stades III par le fournisseur, ou même parfois imprévisibles, suscitant une vigilance particulière du pharmacien clinicien ainsi que de l'ensemble du personnel médical et paramédical.

Les effets indésirables ou « intoxication médicamenteuse » sont représentés par toute réaction secondaire à un médicament, néfaste et non voulue, observée à des doses normalement utilisées ou pouvant découler d'un surdosage, d'une intoxication ou d'une mauvaise qualité de produit.

Les intoxications médicamenteuses sont une des premières causes d'hospitalisation dans les pays développés et posent un problème majeur de santé publique. La mortalité hospitalière est actuellement inférieure à 1 %, grâce à une prise en charge précoce, fondée essentiellement sur le traitement symptomatique.

Sur le plan biologique, L'électrophorèse des protéines sériques est un examen biologique fréquemment prescrit pour la mise en évidence d'anomalies qualitatives et/ou quantitatives des protéines. Plusieurs interférences et facteurs confondants peuvent influencer le taux des protéines plasmatiques, elles peuvent être en rapport avec un événement pré-analytique, (hémolyse, lactescence), ou avec des substances issues d'une perturbation du métabolisme du patient (bilirubine, fibrinogène, hyperlipémie, acides biliaires, protéine C réactive CRP) ou encore avec des substances exogènes administrées au patient dans un but thérapeutique (antibiotiques, anticorps monoclonaux, immunoglobulines polyvalentes humaines, immunosuppresseurs) ou diagnostique (produits de contraste iodés). A cet effet, les protéines peuvent être utilisées comme marqueurs de certains états pathologiques.

OBJECTIF

Ce mémoire a pour but de présenter les résultats d'une étude rétrospective conduite à partir des cas enregistrés dans la base de données de l'unité d'immunologie du CHU Benbouali de Blida, afin d'identifier une corrélation entre la prise médicamenteuse et les changements de concentration des protéines plasmatiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective conduite du 1er octobre 2019 au 30 Mai 2020, au niveau de l'unité d'immunologie de l'unité Hassiba Benbouali du CHU de Blida. Mille neuf cent soixante trois (1963) dossiers ont été colligés, répartis en 1862 patients avec un dossier complet, parmi les quels 567 patients ne recevaient aucun traitement. Ce travail a été mené en collaboration avec les différents services des Centre hospitaliers de Blida : CHU de Blida, CAC de Blida et l'EPH de Blida.

L'analyse de prescription est réalisée avec un rythme qui varie d'un service à l'autre à savoir mensuel pour les unités de long séjour, hebdomadaire pour les services de médecine, de médecine interne et les services de consultation à titre externe, et quotidien en unité d'hospitalisation de courte durée en hématologie.

Nous avons eu l'accès aux résultats biologiques, et nous avons pu consulter les dossiers médicaux des patients.

Les échantillons sanguins ont été prélevés sur tubes vacutainers par ponction veineuse, après décantation et centrifugation, ils ont été transvasés sur tube sec et conservé à +4°C, le temps d'effectuer les différents examens immunologiques. Puis ils ont été aliquotés dans des eppendorfs de 5ml et conservés à -80°C.

Le dosage de la protidémie a été réalisé chez tous les patients par technique colorimétrique de biuret de la firme Teco Diagnostics®

L'électrophorèse sur gel d'agarose semi-automatisée était la technique utilisée dans notre unité. Cette technique était réalisée par l'automate **SAS-1plus** automate de migration et **SAS-2** automate de coloration, décoloration et séchage de la firme **HELENA Biosciences Europe**.

Le dosage est réalisé par automate **SPA PLUS**, la turbidimétrie est la mesure du degré de turbidité d'une suspension. Le SPA PLUS® est un automate basé sur le principe de la turbidimétrie et tous les protocoles installés sur l'automate sont réalisés avec des réactifs développés par TBS.

RÉSULTATS

Cette étude a inclus 1862 patients ; il s'agit de 1248 (67%) hommes et 614 (33%) femmes soit un sex-ratio de 2F/1H. L'âge moyen des patients au moment du recrutement est de 49,98ans ± 21,30 [40 jours à 93 ans]. Les tranches d'âge les plus concernées sont comprises entre 50 et plus, soit 40% de nos patients. Les antécédents à intérêt diagnostique de cas de complications iatrogènes les plus représentés par ordre de fréquence décroissant sont l'HTA chez 251 (13,48%) patients, et à un degré moindre le diabète chez 138 (7,41%) patients. Les autres manifestations comme les maladies

allergiques, les maladies auto-immunes et les maladies hépatiques, rénales et cardiaques représentent une fréquence inférieure à 3%.

Les classes thérapeutiques les plus retrouvées chez les patients sous traitement par ordre décroissant sont les AINS, les antalgiques, médicaments oncologiques et les corticoïdes respectivement 38,45%, 37,6%, 14,28% et 8,33%.

Il est à noter, que dans 31,11% des cas, nos patients ont reçu une association antalgiques avec AINS.

Il est à noter, que l'augmentation de la transferrine, et la survenue de l'hypogammaglobulinémie étaient plus marquées chez les patients sous traitement que les patients sans traitement respectivement (8,26% vs 2,64% et 3,24% vs 1,41%)

Un seul cas de bisAlbuminémie iatrogène a été diagnostiqué chez les patients sous antibiothérapie.

On note que les variations du profil protéique ne sont significatives que pour les taux des Beta-globulines et la prise des AINS, les hypogammaglobulinémies et la prise de certains médicaments comme les corticoïdes, les immunosuppresseurs, le syndrome d'insuffisance hépatocellulaire et la prise des antalgiques et des immunosuppresseurs. Le seul cas de bisAlbuminémie était associé à la prise d'une antibiothérapie (Béta-lactamines).

CONCLUSION

Le pharmacien est bien souvent un acteur de santé de premier recours pour la personne âgée face à son traitement. Comprendre les principaux facteurs de risque de survenue des effets indésirables chez les seniors permet d'améliorer le bon usage des médicaments dans la population. D'une manière générale, les personnes âgées sont particulièrement exposées au risque de iatrogénie médicamenteuse par rapport aux sujets les plus jeunes, cette iatrogénie est en rapport avec l'augmentation de l'apparition des pathologies avec l'âge et par conséquent la prescription médicamenteuse. Les facteurs qui influencent cette iatrogénie sont d'une part la polypathologie surtout avec l'allongement de l'espérance de vie, où le nombre de comorbidités augmente avec l'âge, d'une autre part l'automédication et le conseil pharmaceutique au comptoir participent, à amplifier la polymédication, un autre élément qui participe au risque iatrogène.

Abstract

INTRODUCTION

Prescribing a drug exposes the patient to develop side effects which can be predictable recorded after clinical trials stage III by the supplier, or even sometimes unpredictable, calling for particular vigilance from the clinical pharmacist as well as all the medical and paramedical staff. .

Side effects or "drug intoxications" are represented by any adverse, unwanted side reaction to a drug, observed at conventional dosage or which may result from an overdose, intoxication or poor a quality of the product.

Drug poisoning is one of the leading causes of hospitalization in developed countries and represents a major public health problem. Hospital mortality is currently less than 1%, thanks to early management, mainly based on symptomatic treatments.

Biologically, the electrophoresis of serum proteins is a biological test frequently used for the detection of qualitative and / or quantitative anomalies of proteins. Several interferences and confounding factors can influence the level of plasmatic proteins, they can be related whether to a pre-analytical event, (hemolysis, lactescence), or to substances resulting from a disturbance of the patient's metabolism (bilirubin, fibrinogen, hyperlipemia , bile acids, CRP reactive protein C) or to external substances administered to the patient for therapeutic purposes (antibiotics, monoclonal antibodies, polyvalent human immunoglobulins, immunosuppressants) or diagnostic purposes (iodinated contrast agents). For this reason, proteins can be used as markers for certain disease states.

OBJECTIVE

The purpose of this dissertation is to present the results of a retrospective study conducted from the cases recorded in the database of the immunology department of the Benbouali University Hospital in Blida, in order to identify a correlation between drug intake and changes in the concentration of plasmatic proteins.

MATERIAL AND METHODS

This is a prospective study conducted from October 1, 2019 to May 30, 2020, at the level of the immunology unit of the Hassiba Benbouali University-Hospital department. One thousand nine hundred and sixty three (1963) files were collected, where 1862 patients had complete files, amongst which 567 patients received no treatment. This work was carried out in collaboration with the various departments of the Blida Hospital: CHU Blida, CAC Blida and EPH Blida.

The analysis of prescriptions is conducted at a pace which varies from one service to another, monthly analysis for the long-stay units, weekly analysis for medical and internal medicine services and external consultation services, and finally daily analysis for the short-stay units of hematology.

We had access to the biological results, and we could check the patient's medical records.

The blood samples were taken on vacutainer tubes by venipuncture, after decantation and centrifugation, they were transferred to a dry tube and stored at + 4 °C, time to perform the various immunological examinations. Then they were aliquoted in 5 ml eppendorfs and stored at -80 ° C.

The dosage of the protidemia was realized for all the patients by colorimetric technique of biuret of the firm Teco Diagnostics®

Semi-automated agarose gel electrophoresis was the technique used in our unit. This technique was carried out by the SAS-1plus migration robot and SAS-2 staining, bleaching and drying robot from HELENA Biosciences Europe.

The dosage was performed by a SPA PLUS automat, turbidimetry is the measure of the degree of turbidity of a suspension. The SPA PLUS® is a automat based on the principle of turbidimetry and all the protocols installed on this automat are made with reagents which are developed by TBS.

RESULTS

This study included 1862 patients; with 1248 (67%) men and 614 (33%) women, and with a sex ratio of 2F/1H. The average age of the patients at the time of recruitment is 49.98 ± 21.30 years [40 days to 93 years]. The most affected age groups are between 50 and more, namely 40% of our patients. The most significant antecedent history of iatrogenic complications in decreasing order of frequency is hypertension in 251 (13.48%) patients, and diabetes in 138 (7.41%) patients. Other manifestations such as allergic diseases, autoimmune disease, hepatic, renal and cardiac diseases represent a frequency of less than 3%.

The most common therapeutic classes found in patients on treatment in decreasing order are NSAIDs, analgesics, oncological drugs and corticoids respectively 38.45%, 37.6%, 14.28% and 8.33%.

We noted that in 31.11% of the cases, our patients received an analgesic association with NSAIDs. We found that the high levels of transferrin and the occurrence of hypogammaglobulinemia were more marked in the patients on treatment than the patients without treatment respectively (8.26% Vs 2.64%

and 3.24% vs 1.41%) Only one case of iatrogenic bisAlbuminemia has been diagnosed in patients on antibiotic therapy.

It should be noted that the variations in the protein profile are significant only for the levels of beta-globulins and the taking of NSAIDs, hypogammaglobulinemia and the taking of certain drugs such as corticoids, immunosuppressants, hepatocellular insufficiency syndrome and the taking of analgesics and immunosuppressants. The only case of bisAlbuminemia was associated with antibiotic therapy.

CONCLUSION

The pharmacist is often a primary health care player for the elderly people to deal with them and better adhere to a treatment plan. Understanding the main risk factors for the occurrence of side effects for older people improves the proper use of medicines in the population. In general, the elderly are particularly exposed to the risk of drug iatrogeny compared to the youngest subjects; this iatrogenic is related to the increase in the onset of pathologies which increases with age and consequently the largest drug prescription become. The factors which influence this iatrogeny are on the one hand the polypathology especially with the lengthening of the life expectancy, and on the other hand the polymedication and the automedication which plays a major role in increasing the risk of the iatrogenic events.

Liste d'abréviations

Ac	Anticorps	MEC	Matrice Extra Cellulaire
Ag	Antigène	MDRD	Modification of the Diet in Renal Disease
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché	MRGPRX2	Récepteur de la protéine G
AINS	Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens	NK	Natural Killer
CD	Cluster de Différenciation	LH-RH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone
CKD-EPI	ChronicKidneyDiseaseEpidemiology Collaboration	OMS	Organisation Mondiale de la Santé Representative Concentration Pathway
CSP	Cholangite Sclérosante Primitive	RCP	
CRP	Protéine C Réactive	TBPA	Thyroxin Binding Prealbumin
CTL	Lymphocyte T Cytotoxique	TBG	<u>Thyroxine Binding Globulin</u>
DCI	Dénomination Commune Internationale	TNF-α	Tumor Necrosis Factor Alpha
Hb	Hémoglobine	AA	Acide Aminé
HDL	High DensityLipoprotein	ATP	Adénosine Tri Phosphate
DRESS	Drug reactionwith eosinophilia and systemicsymptoms ou syndrome d'hypersensibilité Médicamenteuse	TK	Tyrosine Kynase
EIM	Effets Indésirables Médicamenteux	EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	Agence Européenne du Médicament	VEGF	Vascular endothelial Growth Factor
EPS	Electrophorèse des Protéines Sériques	HER2	Human EGFR2
Ig	Immunoglobuline	ASC/AUC	Air Sous la Courbe
IFNγ	Interféron Gamma		
IL	Interleukine		
INR	International Normalized Ratio		
LDL	Low Density Lipoprotein		
CYP450	Cytochrome P450		
OGM	Organisme génétiquement modifié		
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale(Paris-France)		

Liste des figures

Figure 1. Pharmacocinétique, principes ADME

Figure 2. Classification des maladies allergiques (et auto-immunes)

Selon Gell & Coombs

Figure 3. Représentation schématique de synthèse des principaux mécanismes des effets secondaires

Figure 4. Algorithme simplifié de validation d'une ordonnance proposé par J. Calop

Figure 5. Différentes fractions d'une électrophorèse des protéines plasmatiques

Figure 6. SAS-1 plus et SAS-2

Figure 7. Protéinogramme normal

Figure 8. Configuration des résultats

Figure 9. Le SPAPLUS

Figure 10. Répartition des patients en fonction de l'âge

Figure 11. Répartition des patients en fonction du sexe

Figure 12. Répartition des patients en fonction des tranches d'âge

Liste des tableaux

Tableau 01. Classification des médicaments selon les effets toxiques

Tableau 02. Définition des principaux paramètres pharmacocinétiques

Tableau 03. Classification des effets indésirables selon le mode de survenu

Tableau 04. Principaux manifestations cliniques allergiques des médicaments

Tableau 05. Les principales modifications biologiques au cours des syndromes inflammatoires

Tableau 06. Profil protéique inflammatoire : Orientation diagnostique

Tableau 07. Répartition des patients en fonction des tranches d'âge

Tableau 08. Caractéristiques démographiques des patients.

Tableau 09. Répartition des patients en fonction des services d'origine

Tableau 10. Fréquences des antécédents médicaux en fonction de l'atteinte organique et de la prise médicamenteuses

Tableau 11. Fréquence de la prise médicamenteuse en fonction de la classe thérapeutique

Tableau 12. Répartition des patients selon les résultats de l'électrophorèse des protéines sériques.

Tableau 13. Répartition des patients sous traitement en fonction des résultats de l'électrophorèse des protéines sériques et la classe thérapeutique prescrite

Table des Matières

INTRODUCTION	01
I- RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE	03
I.1- RAPPEL SUR LES MEDICAMENTS.....	03
I.1.1- Définitions.....	03
I.1.2- Dénominations	06
I.1.3-Classification	07
I.1.4- NOUVELLES CLASSES THÉRAPEUTIQUES.....	08
I.1.5- PROPRIÉTÉS DES MEDICAMENTS.....	12
I.1.5.1-Pharmacocinétique.....	12
I.1.5.2-Pharmacodynamique.....	14
A-Récepteurs/Ligands.....	15
B-Relation dose/effet.....	15
I.1.6- FACTEURS DE RISQUE DE L'IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE.....	16
I.1.7- INTERFÉRENCES ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	18
A-Interaction d'ordre pharmacocinétique	19
B-Interaction d'ordre pharmacodynamique.....	19
I.1.8- EFFETS SECONDAIRES.....	19
I.1.9- EFFETS INDÉSIRABLES.....	20
I.1.9.1-Définition d'un effet indésirable.....	20
I.1.9.2-Classification des effets indésirables.....	20
I.1.9.3-Mécanismes des effets indésirables.....	20
A- Mécanismes immunoallergiques.....	22
B- Mécanismes non immunoallergiques.....	22
B.1- Pseudo anaphylactiques.....	22
B.2- Pharmacologique	23
B.3- Adjuvant	23
B.4- Idiosyncrasique.....	23
I.1.10-PHARMACIE CLINIQUE, IATROGENIE, ET IATROPATHOLOGIE	24
I.1.10.1- Concept de la pharmacie clinique.....	24
I.1.10.2-Pharmacie clinique et soins pharmaceutiques	24
I.1.10.3-Pharmacien clinicien a l'hôpital.....	25
I.1.10.4-Place du pharmacien clinicien dans la prévention de l'iatrogénie.....	27
I.1.10.5-Analyses pharmaceutiques des prescriptions médicamenteuses.....	27
I.1.10.6-Analyse des prescriptions: Méthode par résolution de problème pharmaceutique.....	27
I.1.10.7-Les acteurs qui participent dans la surveillance clinique de la Prescription médicamenteuse	30
I.1.10.8.Impact des avis pharmaceutiques émis par les pharmaciens hospitaliers	30
A-Impact sur la décision finale du prescripteur.....	31
B-Impact clinique	31
C-Impact économique.....	31
I.2- RAPPEL SUR LES PROTEINES SERIQUES.....	32
I.2.1- Production.....	32
I.2.2- Métabolisme.....	33
I.2.3-Catabolisme et élimination	34
I.2.4-Description des anomalies des différentes fractions protéiques à l'électrophorèse des protéines sériques.....	35
I.2.4.1- Albumine	35

1. Bisalbuminémie.....	35
2. Hyperalbuminémie.....	36
3. Hypoalbuminémie.....	36
4. Analbuminémie.....	36
I.2.4.2- α 1-globulines	37
I.2.4.3- α 2-globulines.....	37
I.2.4.4- β 1-globulines.....	38
I.2.4.5- β 2-globulines.....	38
I.2.4.6-Gammaglobulines	39
1. Hypogammaglobulinémie	39
2. Hypergammaglobulinémie polyclonale	40
3. Immunoglobuline monoclonale	41
I.2.5- Pathologies diagnostiquées par l'électrophorèse des protéines sériques.....	42
I.2.5.1-Hypogammaglobulinémie.....	42
1. Hypogammaglobulinémies constitutionnelles.....	42
2. Autres hypogammaglobulinémies.....	43
I.2.5.2- Gammopathies monoclonales	43
I.2.6-Profiles protéiques ciblés.....	44
I.2.6.1-Profil protéique inflammatoire.....	44
I.2.6.2-Profil protéique immunitaire.....	45
I.2.6.3-Profil protéique hémolytique.....	46
I.2.6.4-Profil protéique nutritionnel.....	46
II- PROBLÉMATIQUE	48
III- OBJECTIFS.....	52
IV- PARTIE PRATIQUE	53
IV.1- Patients et Méthodes.....	53
IV.1.1- Patients	53
IV.1.2- Méthodes	53
A. Prélèvement et conservation des échantillons	53
B. Techniques analytiques.....	54
1. Dosage des protéines sériques	54
2. L'électrophorèse des protéines sériques sur gel d'agarose.....	55
3. Dosage pondéral des protéines sériques par turbidimétrie.....	56
4. Analyse statistique	57
IV.2- Résultats	58
IV.3- Discussion	59
V- Conclusion	74
VI- Perspectives.....	76
VII - RÉFÉRENCES.....	77
VIII- ANNEXES.....	86

INTRODUCTION

Depuis plusieurs années, des secteurs isolés de la thérapeutique bénéficient de l'arrivée de plusieurs médicaments sur le marché mondial. Un nouveau concept de traitement a vu le jour, offrant des perspectives pour des spécialités récentes comme l'allergologie, et des spécialités plus anciennes telles que la rhumatologie et la neurologie. Elles sont le fruit d'innovations amorcées déjà depuis quelques années. (1)

Néanmoins, la prescription d'un médicament expose le patient à développer des effets indésirables, prévisibles enregistrés après les essais cliniques stades III par le fournisseur, ou même parfois imprévisibles, suscitant une vigilance particulière du pharmacien clinicien ainsi que de l'ensemble du personnel médical et paramédical. (1)

Les effets indésirables ou « intoxication médicamenteuse » sont représentés par toute réaction secondaire à un médicament, néfaste et non voulue, observée à des doses normalement utilisées ou pouvant découler d'un surdosage, d'une intoxication ou d'une mauvaise qualité de produit. (1)

Les intoxications médicamenteuses sont une des premières causes d'hospitalisation dans les pays développés et posent un problème majeur de santé publique. La mortalité hospitalière est actuellement inférieure à 1 %, grâce à une prise en charge précoce, fondée essentiellement sur le traitement symptomatique. (2)

Bien que le coma et les troubles de la conscience soient les manifestations les plus fréquentes, la gravité est le plus souvent liée aux défaillances respiratoires et cardiovasculaires. La prise en charge comporte quatre étapes qui sont souvent intriquées:

- Affirmer le diagnostic: cliniquement et biologiquement
- Évaluer la gravité
- Juger de la nécessité, en dehors du traitement symptomatique, d'un traitement spécifique, évacuateur, épurateur ou antidotique.
- Déterminer, si nécessaire, les mesures préventives.

Sur le plan biologique, L'électrophorèse des protéines sériques est un examen biologique fréquemment prescrit pour la mise en évidence d'anomalies qualitatives et/ou quantitatives des protéines (1). Plusieurs interférences et facteurs confondants peuvent influencer le taux des protéines plasmatiques, elles peuvent être en rapport avec un événement pré-analytique, (hémolyse, lactescence), ou avec des substances issues d'une perturbation du métabolisme du patient (bilirubine, fibrinogène, hyperlipémie, acides biliaries, protéine C réactive CRP) ou encore avec des substances exogènes administrées au patient dans un but thérapeutique (antibiotiques, anticorps monoclonaux, immunoglobulines polyvalentes

humaines ,immunosuppresseurs) ou diagnostique (produits de contraste iodés). A cet effet, les protéines peuvent être utilisées comme marqueurs de certains états pathologiques. On s'intéresse aux protéines qui sont normalement présentes mais dont la concentration varie au cours de ces états pathologiques suite à une prise médicamenteuse, dans le but de participer dans le réseau de la pharmacovigilance.

Le pharmacien clinicien à l'hôpital, s'intéresse à un domaine de la pharmacie visant le développement et la promotion d'une utilisation appropriée, sûre et économique des produits thérapeutiques, et cela à travers l'enregistrement des variations pathologiques, cliniques et biologiques qui apparaissent suite à une prise médicamenteuse; Cela comprend des activités pharmaceutiques orientées directement vers le patient, développées dans les unités de soins en collaboration étroite avec l'ensemble des professionnels de santé et les médecins prescripteurs, afin d'obtenir le bon médicament pour le bon patient au bon moment et donc de sécuriser le circuit de ce dernier.

Ce mémoire a pour but de présenter les résultats d'une étude rétrospective conduite à partir des cas enregistrés dans la base de données du service d'immunologie du CHU Benbouali de Blida, afin d'identifier une corrélation entre la prise médicamenteuse et les changements de concentration des protéines plasmatiques.

I- RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

I.1- RAPPEL SUR LES MÉDICAMENTS

I.1.1- Définitions

- Médicament (Drug, médecine, médication)

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

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

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

- On parle de médicament par composition lorsque la présence d'un ingrédient particulier confère au produit la qualité de médicament : par exemple, une substance " vénéneuse " dans un cosmétique.

- Les médicaments par présentation sont donc des substances «Présentées comme ou possédant des propriétés ». Ainsi, la notion de médicament repose sur l'intention du fabricant et du vendeur (et non sur le produit). Cette définition a pour but la lutte contre le charlatanisme et implique une sanction administrative, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou une inscription à la Pharmacopée.

- Les médicaments par fonction se définissent, au contraire, objectivement par leur qualité intrinsèque : par leurs propriétés pharmacologiques, ils interviennent sur les fonctions organiques du sujet. C'est ainsi que les oestro-progestatifs, les produits de contraste radiologiques ou les vaccins sont des médicaments par fonction. (3)

-Médicament original (Original medicine)

Un médicament original, également désigné comme médicament «de référence», «innovant» ou «princeps», est un médicament dont la substance active (ou un nouveau dosage ou une nouvelle présentation) n'a pas encore été utilisée comme médicament à usage humain pour l'indication donnée. Les informations que le laboratoire doit fournir à l'Autorité Nationale de Réglementation sont obtenues grâce à des études spécifiques réalisées avec cette substance:

- Des études précliniques sur des cellules et sur des animaux, puis
- Des études cliniques sur des groupes de personnes saines (phase I), puis sur des groupes de plus en plus importants de personnes souffrant de la pathologie que le nouveau médicament est destiné à soigner (phases II et III).

Ces études permettent de connaître l'effet de la substance active chez l'homme au niveau de:

- **son efficacité**: indication(s), dose(s), nombre de prises, durée du traitement, etc.;
- **sa sécurité**(ou innocuité): effets indésirables, toxicité, etc. (4)

Médicament générique (Generic drug)

Un médicament générique est une reproduction d'un médicament original par un autre laboratoire pharmaceutique.

Les études précliniques et cliniques liées à l'efficacité et à la sécurité sont inutiles si une AMM a déjà été attribuée au médicament original par une Autorité Nationale de réglementation rigoureuse. Cependant, le dossier d'AMM du générique doit contenir les preuves qu'il est équivalent au médicament original, et donc qu'il se comporte effectivement comme l'original chez l'homme.

L'évaluation du dossier concernera alors uniquement la qualité pharmaceutique, qui devra avoir les mêmes spécifications que l'original (p.ex.: même substance active, même dosage, etc.). En termes d'efficacité/innocuité, il n'est plus nécessaire de produire les études cliniques exigées pour le médicament original: si le fabricant du générique peut prouver que l'efficacité/innocuité de son produit est équivalente au médicament original, alors l'équivalence thérapeutique est démontrée et donc l'original et le générique sont interchangeables.

L'évaluation d'un générique par une Autorité Nationale de Réglementation est beaucoup moins complexe que l'évaluation d'un nouveau médicament. L'évaluation de la preuve de l'interchangeabilité reste toutefois une activité très technique.

Chaque générique est spécifique et le laboratoire fabricant doit donner les preuves de la qualité de SON produit. (4)

Médicament biologique (Biologic drug)

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

Pour un générique de médicament biologique, on parle de biosimilaire (voir ce terme) et non de générique (voir ce terme). (5)

- **Médicament biosimilaire (Biosimilars)**

Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique.

Le principe de biosimilarité s'applique à tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public. Les médicaments biosimilaires sont approuvés par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). L'AMM des médicaments biosimilaires est délivrée sur la base d'une équivalence des résultats cliniques, et non pas uniquement sur une bioéquivalence (voir ce terme) comme pour les génériques classiques. (5)

- **Interaction médicamenteuse (Drug interaction)**

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

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

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

On parle d'interaction compétitive lorsque l'interaction pharmacodynamique résulte de la fixation de deux médicaments sur le même site actif [Exemple : un antiparkinsonien agoniste dopaminergique et un neuroleptique (qui est un antagoniste dopaminergique)] et d'interaction physiologique lorsque l'interaction résulte de l'action de deux médicaments agissant sur deux fonctions physiologiques différentes mais dont les effets s'ajoutent (ou se contrarient) (Exemple : hypotension orthostatique lors de l'association d'un diurétique et d'un alpha bloquant). (6)

- **La pharmacie clinique (Clinical pharmacy)**

La pharmacie clinique consiste à analyser la médication prescrite et à observer chez le patient la réponse thérapeutique obtenue. (7)

La pharmacie clinique est l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients.

La pharmacie clinique repose sur une réalisation des services pharmaceutiques centrée sur les besoins des patients avec analyse de la médication prescrite et observation de la

réponse pharmaceutique et la nécessité d'établir des relations avec les autres professionnels de santé. Plutôt que d'être centrée sur l'étude des médicaments, la pharmacie clinique s'intéresse davantage au patient et à ses réactions au traitement médical. Tout en gardant le pharmacien comme pilier indispensable, la pharmacie clinique englobe plusieurs activités et des connaissances vastes portant sur différents domaines (physiopathologie, thérapeutiques, biologie médicale, sciences sociales,....) (8) (9)

- **L'Electrophorèse (Electrophoresis)**

L'électrophorèse (EP) est une méthode d'analyse qui repose sur le fait que des particules chargées électriquement se déplacent lorsqu'elles sont soumises à l'action d'un champ électrique. Elle permet donc de séparer les molécules chargées contenues dans un mélange en fonction de leurs caractéristiques physicochimiques propres (point isoélectrique, mobilité électrophorétique, taille, masse) et des caractéristiques du milieu dans lequel se déroule la séparation (solide ou liquide, pH, force ionique, électroendosmose). Appliquée aux liquides biologiques, l'EP permet de séparer leurs constituants protéiques en différentes fractions dont les concentrations, exprimées en valeur relative ou absolue après mesure de la concentration protéique totale, peuvent donner lieu à des interprétations clinico-biologiques. En routine de biologie médicale, cette méthode s'applique au sérum, aux urines et au liquide céphalorachidien (LCR). (10)

I.1.2- Dénominations

Toutes les substances actives entrant dans la composition des médicaments ont un nom international délivré par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS): c'est leur dénomination commune internationale (DCI), connu également sous le terme de «nom générique». (11)

Un médicament original est généralement commercialisé avec un nom commercial (on parle aussi de «nom de fantaisie» ou «nom de marque») choisi par le laboratoire pharmaceutique. Ce nom commercial est inscrit sur l'emballage d'une façon généralement plus visible que la DCI car le laboratoire propriétaire, pour des raisons commerciales évidentes, cherchera une reconnaissance privilégiée de son produit.

Un médicament générique est le plus souvent commercialisé sous sa DCI, mais la majorité des pays autorisent l'adjonction d'un nouveau nom commercial. Comme dans le cas des laboratoires propriétaires du produit original, c'est le choix du laboratoire générique, obéissant aux mêmes objectifs commerciaux. (11)

I.1.3- Classification

La classification des médicaments est importante à connaître pour le rangement et pour garder en mémoire qu'ils peuvent avoir des effets toxiques (contre-indications, surveillance, etc.)

La classification peut se faire en fonction de:

- 1) **Leur principe actif (PA)**, surtout qu'il existe des PA qui peuvent induire des réactions, on distingue :
 - **Les PA naturelle**
 - Champignons (pénicilline)
 - Minéraux (potassium, sodium)
 - Médicaments issus de source animale = médicaments ophothérapie
 - Produits issus de sécrétion
 - **Les PA synthétique** ; Les progrès de la chimie éliminent tous les inconvénients des produits naturels exemple : morphine, cocaïne
- 2) **Leur nom chimique, DCI** (Dénomination Commune Internationale) concernant les médicaments fondamentaux
- 3) **Mode d'absorption**
 - Voie médiate
 - Voie immédiate
 - Présentation du médicament
- 4) **Mode thérapeutique**
 - Les médicaments visant à restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques, dans ce cadre, il faut définir deux concepts :
 - Homéopathie : Découverte au 18^{ème} siècle par un allemand, qui a évoqué la notion de loi des similitudes qui dit: « Si une substance est capable de provoquer des réactions chez un sujet, on considère qu'elle peut faire disparaître des symptômes chez quelqu'un de malade », par exemple : Le sulfate de sodium en grande quantité provoque des diarrhées, alors que des petites quantités sont efficaces.
 - Allopathie, Loi des contraires : La guérison dépend de la dose de la substance active pour traiter une maladie.
 - Les médicaments à usage diagnostic
- 5) **Type de préparation**
 - **Les médicaments officinaux**: Préparés par un pharmacien à partir d'un « livre de préparation », le codex. Ils sont adaptés à l'individu. Ces médicaments sont de durée de vie courte (exemple: dakin)

- **Les médicaments magistraux:** préparés au laboratoire à partir de l'ordonnance du médecin, adaptés à une personne.
- **Les spécialités pharmaceutiques :** Dans le Vidal un R entouré les signale.
Exemple : UPSA® → aspirine
- **Les génériques:** Il s'agit d'une copie de la molécule d'une spécialité pharmaceutique dont le brevet est tombé dans le domaine public (au bout de 27 ans à partir de son AMM s'il n'y a pas eu de recherche sur le médicament)

6) Familles thérapeutiques

La surveillance médicale par le prescripteur, le pharmacien (responsable de la gestion des médicaments : quantité, qualité).

7) La législation

- Les médicaments contenant des substances vénéneuses : effets toxiques (Tableau1), les caractéristiques de chaque liste sont détaillées dans la partie Annexe I.

Tableau 01. Classification des médicaments selon les effets toxiques

Listes	Ancienne dénomination	Ordonnance médicale obligatoire
Liste I	Liste A	
Liste II	Liste C	
Liste des stupéfiants	Liste B	

8) La présentation

- Curatif
- Préventif

9) Selon la loi

- Produits dérivés du sang. (12)

I.1.4- NOUVELLES CLASSES THÉRAPEUTIQUES

Le progrès médical génère de nouvelles options thérapeutiques qu'il faut savoir correctement nommer, sans céder aux effets de mode ni aux stratégies de communication des grands groupes pharmaceutiques. Se pose ainsi le cas de la biothérapie et des biomédicaments. (13)(14)

Rappelant le vitalisme des sources thermales, biothérapie fait donc écho à certaines modes, en cohérence avec l'usage français du préfixe bio désignant les produits issus de l'agriculture biologique (les Anglais utilisent organic). En 1988, alors que les Américains

parlent plutôt de biologics et de biologictherapy, des Néerlandais choisissent Biotherapy pour dénommer un périodique traitant des agents modulant les défenses de l'hôte (biological response modifiers) : des lymphokines, des cytokines et des anticorps monoclonaux. (15)

Dénommer ainsi des protéines thérapeutiques issues d'OGM (organisme génétiquement modifié), dont les effets thérapeutiques autant que les effets indésirables sont loin d'en faire des médecines douces, ne manque pas de croustillant si l'on s'en réfère à la situation française ! À l'arrivée des anti-TNF- α (tumor necrosisfactor-a) (influximab, étanercept, etc.) en rhumatologie dix ans plus tard, biothérapies et biologic therapies s'imposèrent en Europe pour désigner ces médicaments issus des biotechnologies et se transformèrent naturellement en biothérapies. Avec l'élargissement des indications des anti-TNF- α et l'arrivée de nouveaux anticorps et protéines de fusion, le terme de biothérapie s'est étendu à de nombreuses disciplines prenant en charge les maladies inflammatoires et auto-immunes. Le terme n'a pas connu autant d'engouement en oncologie, malgré l'approbation de nombreux anticorps monoclonaux, et autres thérapies ciblées. (14)

Le risque persiste néanmoins de voir considérées les biothérapies comme la douce antithèse des chimiothérapies, ou de constater au contraire un amalgame entre les deux termes. Biothérapie connaît depuis un succès certain puisque six unités de recherche de l'Inserm l'affichent dans leur titre, et huit autres le mentionnent en thématique principale.

Le point commun de ces nouvelles thérapies est la cellule, soumise ex vivo à sélection, différenciation, transformation (au sens génétique) ou encore à diverses opérations visant à modifier ses propriétés d'immunogénicité dans le but de vacciner ou de « tolérer ». (14)

Biothérapie n'a donc jamais cessé de conquérir de nouveaux domaines thérapeutiques ; terme commode car difficile à définir, il tend à désigner l'innovation et la rupture thérapeutique. Malgré tout, il est grave que personne ne sache plus dire aujourd'hui s'il désigne l'homéopathie, les protéines thérapeutiques ou la thérapie cellulaire ou génique. (14)

Très longtemps, le terme de cible n'a été utilisé en médecine qu'au sens balistique ou comme métaphore séméiologique. Son utilisation en thérapeutique est récente et fait suite à l'identification des mécanismes moléculaires spécifiques de processus pathologiques. Apparaît en filigrane le souhait d'éviter de léser les tissus sains ou encore, en restant dans la métaphore guerrière, d'éviter les dégâts collatéraux des médicaments.

Le fait d'avoir un médicament spécifique de cible n'était pas franchement nouveau. Dès l'origine, les antitoxines diphtériques ou tétaniques s'étaient montrées très spécifiques de leur cible antigénique. Mais il est vrai qu'à la différence des anticorps générés vis-à-vis d'un antigène préalablement défini, les molécules chimiques sont longtemps été criblées dans des tests fonctionnels, jusqu'à ce qu'apparaisse le drug design. Avec la mise sur le marché de

médicaments conçus par rapport à une cible, la logique aboutit donc à parler de thérapie ciblée.

Avec ce sens précis, le terme n'apparaît que dans les années 1990 et s'est beaucoup répandu dans les années 2000, notamment en cancérologie, avec l'arrivée des inhibiteurs de molécules à activité tyrosine kinase (ITK). Les anticorps anticancéreux sont parfois intégrés dans les thérapies ciblées, surtout lorsqu'ils ciblent les mêmes voies que les ITK (EGFR [epidermal growth factor receptor], HER-2 [human EGFR2], VEGF [vascular endothelial growth factor] et son récepteur). Malgré tout, thérapie ciblée tend à se restreindre aux médicaments chimiques, avant tout pour les distinguer des antimitotiques classiques que le grand public connaît sous le nom de chimiothérapies. Thérapie ciblée met en valeur une meilleure spécificité d'action et une meilleure tolérance de l'arsenal anticancéreux moderne, avec une image guerrière prisée des publicistes. Quoiqu'il en soit, le terme de thérapie ciblée possède ses propres limites. Tous les médicaments ont une cible (sauf peut-être les antigènes ayant une action immunologique), et les molécules de la thérapie ciblée ne sont pas toujours aussi spécifiques qu'on le voudrait.

Thérapie ciblée peut aussi prendre d'autres sens, comme celui d'un objectif thérapeutique à atteindre par le biais de stratégies adaptées, assez proche de la notion de concentrations-cibles à atteindre dans le cadre d'un suivi thérapeutique pharmacologique. Thérapie ciblée sur une population de patients, en fonction de différents profils, est un autre sens qui tend à être abandonné au profit de médecine personnalisée, voire de traitements sur mesure (tailored therapies). Enfin, le troisième sens est celui de médicaments véhiculés plus efficacement vers leur cible par différents moyens de délivrance (drug delivery) grâce à des excipients particuliers des liposomes, etc., ou celui de vectorisation via des molécules porteuses. C'est ainsi que la doxorubicine liposomale ou les immunoconjugués (antibody-drug conjugates), récemment mis sur le marché, permettent de mieux cantonner l'action des agents chimiothérapeutiques aux cellules cancéreuses.

Le sens communément attribué à thérapie ciblée n'est d'ailleurs pas exclusif des autres sens, car on pourrait prescrire une thérapie ciblée, qui serait elle-même vectorisée et ciblée, en ciblant la population par une recherche de mutation et en se donnant des concentrations-cibles à atteindre ! Cela fait quand même beaucoup de cibles. (16)(17)(18)(19)(14)

Pour les Biomédicaments, En pratique, il paraît nécessaire de classer les biomédicaments selon qu'ils sont substitutifs ou « modificateurs » (adjectif inspiré de biological response modifiers). Les premiers permettent de corriger des insuffisances, génétiques ou non ; les seconds agissent en modifiant la physiologie par diverses actions agonistes ou antagonistes, voire en déclenchant des réactions immunitaires. Sont ainsi inclus les vaccins, les hormones, les protéines de l'hémostase, les cytokines et facteurs de croissance, les enzymes et les anticorps thérapeutiques.

L'accent sur ces derniers n'a été mis que secondairement, à juste titre du fait de leur énorme potentiel de développement. Même s'ils ne représentent encore que 17 % des spécialités de biomédicaments, ils comptent déjà pour 48 % du chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique, sachant que plus de 350 anticorps sont en phase de développement clinique dans le monde. (20)(21)

Le CSP prévoyant par ailleurs le cas des préparations de thérapie génique, de thérapie cellulaire et de thérapies innovantes, il y a lieu de considérer, comme d'autres, que les cellules vivantes et les virus ne font pas partie des biomédicaments. De même, on distingue les produits sanguins stables (qui sont des biomédicaments) des produits sanguins labiles gérés par l'Établissement français du sang. L'emploi du terme de « préparation » permet d'insister sur le fait que ces autres thérapies sont beaucoup plus difficilement standardisables que ne le sont les biomédicaments produits industriellement. (22)(23)(24)

D'après la définition, la complexité de caractérisation détermine la frontière entre biomédicaments et médicaments chimiques, en particulier ceux qui sont extraits d'une source biologique (antibiotiques, alcaloïdes, etc.). Même à l'état pur, un biomédicament est une macromolécule issue d'une biosynthèse (glycoprotéine, polysaccharide, etc.), et se trouve constitué d'un mélange d'isoformes ou de glycoformes qui requièrent des techniques sophistiquées pour leur caractérisation structurale, et divers tests fonctionnels pour s'assurer de la régularité de leur activité biologique.

Ainsi, à l'expiration des brevets, les copies des biomédicaments ne peuvent être des génériques, car il serait impossible de montrer qu'ils sont une copie conforme du principe actif d'origine. Les copies des biomédicaments relèvent donc de la définition des médicaments d'origine biologique similaires ou plus simplement biosimilaires. On peut donc aussi conclure qu'un biomédicament est un médicament dont on ne peut pas fabriquer un générique.

D'autres propriétés permettent aussi de distinguer les petites molécules chimiques des biomédicaments. Ces derniers passent difficilement les barrières physiologiques, sont pratiquement toujours dégradés par voie digestive et sont aussi biodégradables dans l'environnement.

Ils présentent également une très forte spécificité d'espèce, ce qui pose des problèmes dans leur développement préclinique et rend plus risqué leur premier passage à l'homme. Enfin, tandis que les composés chimiques se comportent au pire comme des haptènes⁴, les biomédicaments présentent un risque d'immunogénicité intrinsèque non négligeable.

En pratique, hormis les héparines et quelques vaccins poly-osidiques, l'immense majorité des biomédicaments sont des (glyco) protéines qu'on peut distinguer en protéines naturelles et protéines recombinantes, ce qui n'est pas qu'une question d'OGM puisque l'usage de ces

derniers a permis d'énormes progrès, comme l'accès à des produits humains, de provenance bien mieux maîtrisée et offrant une sécurité supérieure aux produits naturels.

I.1.5- PROPRIÉTÉS DES MÉDICAMENTS

C'est l'étude du fonctionnement d'un médicament, de la manière dont l'organisme y répond et des modifications qui se produisent dans le temps. Les études pharmacologiques non cliniques permettent aux scientifiques de comparer les effets positifs d'un médicament et ses effets négatifs (toxiques). Cette comparaison est importante afin de pouvoir procéder à une analyse bénéfices/risques rigoureuse avant de tester le médicament dans des études cliniques (sur des humains). Si le médicament passe à la phase clinique, les données recueillies pendant les études de toxicologie et de pharmacologie non cliniques permettent de déterminer la posologie administrée aux volontaires dans les premières études cliniques (premières études sur l'humain).

La pharmacologie est divisée en deux domaines principaux : la pharmacocinétique et la pharmacodynamique.

Un praticien a deux décisions à prendre pour entreprendre un traitement : choisir un principe actif et décider d'un schéma posologique. Ces deux décisions pour être prises de façon éclairée, doivent faire appel à des connaissances essentielles de pharmacologie clinique. (25)

I.1.5.1- Pharmacocinétique

Les données recueillies pendant les études pharmacocinétiques fournissent des informations sur ce que subit un médicament dans l'organisme dans le temps. Les modèles scientifiques et mathématiques basés sur ces informations permettent de comprendre et de prévoir le trajet d'un médicament et de ses métabolites dans l'organisme. Les scientifiques peuvent ainsi évaluer la relation entre les effets positifs et toxiques d'un médicament, et prévoir son innocuité ainsi que sa tolérance chez les humains. Les données recueillies pendant les études pharmacocinétiques sont donc indispensables pour déterminer les posologies utilisées dans les essais cliniques.

La pharmacocinétique (PK) est l'étude de **l'effet de l'organisme sur un médicament**.

L'acronyme utilisé dans toutes les références associées à la pharmacocinétique est **ADME** : (Figure 1)

- **Absorption** : pénétration du médicament dans l'organisme (lorsqu'il n'est pas administré par voie intraveineuse ou intra-artérielle),
- **Distribution** : là où le médicament va dans l'organisme ;
- **Métabolisme** : la manière dont l'organisme transforme chimiquement le médicament ;

- Excrétion : comment l'organisme élimine le médicament (perte irréversible dans le compartiment de mesure, en général le sang.)

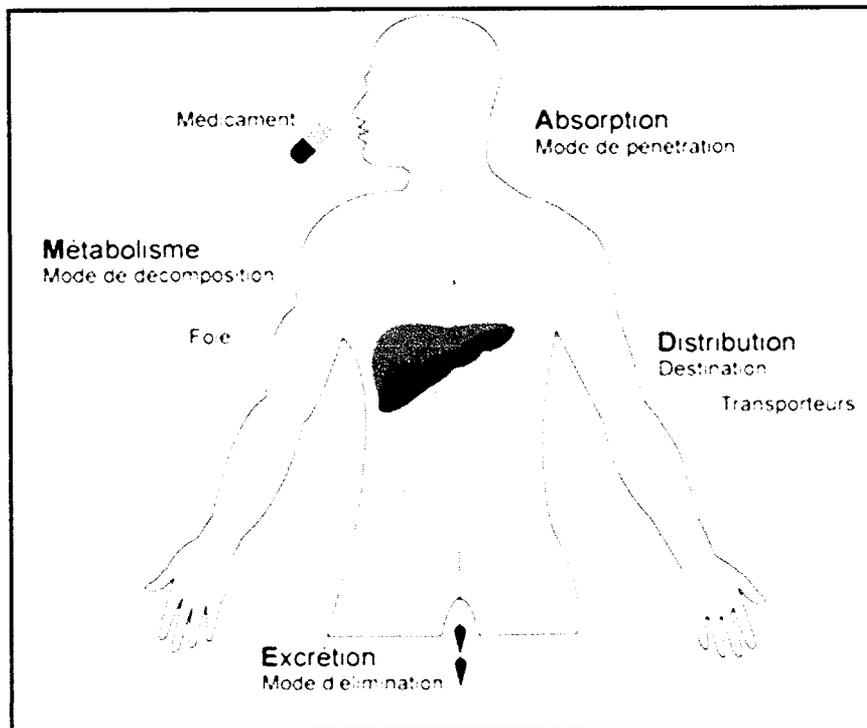


Figure 1. Pharmacocinétique, principes ADME

En pharmacocinétique, le terme absorption a un sens large car il définit le trajet du médicament du site d'administration à la circulation générale. Par exemple, la phase d'absorption d'un médicament administré par voie orale correspond au franchissement de la barrière intestinale (« absorption » au sens littéral du terme) et au passage hépatique via la veine porte avant diffusion dans la circulation générale. L'absorption d'un médicament est définie par la biodisponibilité absolue qui est le rapport des expositions (aire sous la courbe des concentrations sériques ou plasmatiques en fonction du temps, ASC ou AUC en terminologie anglo-saxonne) obtenues après administration orale et intraveineuse. La biodisponibilité d'un médicament correspond à la fraction qui a rejoint la circulation générale (part disponible pour l'action thérapeutique). La perte éventuelle de médicament qui survient après le franchissement de la membrane intestinale en général par métabolisme dans les anthérocytes et dans les hépatocytes avant diffusion dans la circulation générale est appelé effet de premier passage ou effet présystémique (observé notamment avec la simvastatine). (26).

La biodisponibilité de la simvastatine est très faible, inférieure à 5% en dépit d'une bonne perméabilité de la membrane digestive (60–85 %). La connaissance de la biodisponibilité absolue (à ne pas confondre avec la biodisponibilité relative qui compare deux formes

orales, comprimé et solution buvable, par exemple) nécessite des données de cinétique orale et intraveineuse. Pour certains médicaments (posaconazole), la fraction absorbée reste inconnue, lié à l'absence de forme intraveineuse. (27)

Les voies d'élimination incluent le métabolisme (modification de la structure chimique via des systèmes enzymatiques, notamment les isoenzymes de la superfamille du cytochrome P450 ou CYP) et l'excrétion ou la sécrétion de la molécule non transformée (molécule mère). Les principaux organes impliqués en pharmacocinétique sont l'intestin grêle (absorption mais également métabolisme et sécrétion), le foie (métabolisme, excrétion biliaire) et les reins (métabolisme, excrétion).

Les interactions de type pharmacocinétique se traduisent soit par une diminution, soit par une augmentation des concentrations du médicament mesurées au niveau sanguin. Elles peuvent survenir durant la phase d'absorption (passage de la membrane entérocytaire, métabolisme entérocytaire, métabolisme hépatocytaire) et d'élimination (métabolisme hépatique, sécrétion biliaire, excrétion rénale). Plus rarement, elles surviennent durant la phase de distribution (passage de la barrière hémato-méningée, par exemple). Des modifications des concentrations

peuvent être observées au niveau du liquide céphalorachidien sans répercussion au niveau sanguin (kétococonazole et saquinavir). (28)

L'impact clinique de l'interaction pharmacocinétique dépend de l'amplitude de la modification des concentrations et de l'index thérapeutique du médicament. Pour ce qui est de la variation pharmacocinétique, des situations extrêmes sont observées, par exemple, avec l'association rifampicine/itraconazole (les concentrations de l'antifongique deviennent indétectables) ou avec l'association ritonavir/saquinavir (augmentation des concentrations du saquinavir d'un facteur 54). (29)(30)

Les augmentations très importantes de concentrations ($\times 10-20$, voire 50) sont souvent observées avec des médicaments présentant des faibles biodisponibilités orales ($< 15\%$), en relation à une inhibition de l'effet présystémique.

En termes de mécanisme, les interactions pharmacocinétiques mettent en jeu des protéines ou déterminants moléculaires cinétiques. L'activation ou l'inhibition de ces déterminants par un médicament qualifié d'inducteur ou d'inhibiteur sera à l'origine des modifications cinétiques du médicament associé. (Tableau 2 en Annexe II)

1.1.5.2- Pharmacodynamique

Le pharmacodynamique (PD) est la branche de la pharmacologie qui étudie l'effet du médicament sur l'organisme. La pharmacodynamique étudie les effets biologiques et physiologiques d'un médicament, et leurs mécanismes d'action aux niveaux organique et cellulaire.

Un médicament peut avoir des effets sur l'organisme de deux manières différentes :

- il peut modifier des conditions dans l'organisme ; **ou**
- il peut interagir avec des parties du corps spécifiques au niveau cellulaire ou sous-cellulaire.

Les études pharmacodynamiques ont pour principal objectif de recueillir des informations sur les effets d'un médicament sur l'organisme (les récepteurs qu'il active, par exemple). Ceci permet aux scientifiques d'évaluer l'efficacité du médicament, c'est-à-dire de savoir s'il a l'effet souhaité sur la cible et quelle est l'ampleur de cet effet. Ces études permettent également de mieux comprendre la relation entre la concentration de médicament dans l'organisme et l'ampleur de son effet.

Les études pharmacodynamiques sont capitales pour évaluer l'innocuité d'un médicament. Elles identifient les effets indésirables dus au médicament et recherchent la plage de doses qui permet d'obtenir l'effet souhaité sur l'organisme (plage de doses thérapeutique).

A- Récepteurs/ligands

- **Agonistes** : Substance qui se lie à un récepteur et produit un effet biologique similaire à celui du ligand endogène.
- **Sélectivité** : Une substance est dite sélective pour un récepteur si elle présente une affinité plus élevée pour ce récepteur par rapport aux autres récepteurs et si elle induit un effet donné sur ce récepteur à une dose ou une concentration plus faible que les doses nécessaires pour agir sur les autres récepteurs.
La sélectivité disparaît avec l'augmentation des doses de concentration.
- **Antagonistes** : Substance qui bloque le récepteur en se fixant soit au niveau du site d'action de la substance endogène (compétitif), soit au niveau d'un site différent (non compétitif)

B- Relations dose-effet

- **Variabilité interindividuelle des réponses** : Les sujets ne répondent pas tous de la même façon.
- **Marge thérapeutique** : C'est le rapport entre les doses provoquant des effets indésirables et les doses thérapeutiques.
- **Index thérapeutique** : Index étroit ou marge thérapeutique faible impose:
 - **Des ajustements** rigoureux de la dose si marge thérapeutique faible.
 - **Une surveillance** du traitement.
 - **Une détection** des sujets à risque (insuffisants rénaux, hépatiques)
 - **Et des dosages** sanguins du médicament. (31)

I.1.6- Facteurs de risque d'une iatrogénie médicamenteuse

Les personnes âgées sont particulièrement exposées au risque d'iatrogénie médicamenteuse. Parmi les facteurs : (32)

A-Génétique

La diversité génétique contribue à la susceptibilité aux maladies et à la variabilité de la réponse aux traitements. La plupart des médicaments actuellement prescrits sont efficaces chez environ 60 % des patients auxquels ils sont administrés, alors que, à l'inverse, certains patients développent un effet indésirable grave, parfois secondaire à une interaction médicamenteuse (33). Il s'agit dans les 2 cas de réponses thérapeutiques inadaptées, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et représentant un coût sociétal important, causes fréquentes d'hospitalisations, de séquelles ou de décès. La pharmacogénétique est un des facteurs qui entrent en jeu dans ce type de réponse inadaptée, mais elle n'explique le plus souvent qu'une partie de cette variabilité liée aux polymorphismes des nombreux gènes impliqués dans la réponse aux traitements (34) (35). De manière plus large, la connaissance des variabilités génétiques intervenant à toutes les étapes de l'effet des médicaments permet d'orienter les études précliniques et cliniques afin de développer des thérapies ciblées. (36) (37)

B-Polypathologie

Avec l'allongement de l'espérance de vie, le nombre de comorbidités augmente avec l'âge et participe au risque iatrogène.

Les médicaments peuvent interférer avec certains états pathologiques, tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) avec l'insuffisance rénale. Parfois, ils peuvent décompenser une maladie existante, comme les anticholinergiques en cas de troubles cognitifs. Il est alors question d'interaction médicament-comorbidité (drug-disease interaction). (32)

C-Polymédication

La polymédication correspond à l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou d'un nombre excessif de médicaments.

Il n'existe pas de définition consensuelle sur la valeur seuil de cette polymédication. En revanche, il est certain que plus le nombre de médicaments est élevé, plus importants sont les risques d'interactions médicamenteuses (drug-drug interaction), responsables de la survenue de 15 à 20 % des effets indésirables.

La médication non prescrite constitue un facteur de risque.

L'automédication et le conseil pharmaceutique au comptoir participent, en effet, à amplifier cette polymédication.

Enfin, l'inobservance est un autre problème inhérent à la polymédication, source d'effets indésirables mais également d'inefficacité des traitements. (32)

D-Altérations pharmacologiques

Lors du vieillissement, l'organisme subit des modifications physiologiques qui ont des conséquences sur les paramètres pharmacologiques du médicament. (38)

- Sur le plan pharmacodynamique, le vieillissement cardiovasculaire a un impact sur la fonction de régulation de la pression artérielle, rendant l'usage des antihypertenseurs, des dérivés nitrés, des neuroleptiques ou des antidépresseurs imipraminiques plus délicat en raison du risque d'hypotension artérielle induit et donc de chutes.

- Sur le plan pharmacocinétique, l'excrétion rénale est le paramètre le plus impacté par le vieillissement en raison d'une baisse de la filtration glomérulaire. La posologie des médicaments à élimination rénale doit donc être systématiquement adaptée à la clairance de la créatinine estimée avec la formule de Cockcroft-Gault.

$(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} / 0,814 \times \text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})$ chez l'homme et chez la femme, le résultat est multiplié par 0,85.

La créatininémie n'est pas un paramètre fiable en raison d'une masse musculaire faible chez la personne âgée (valeur de la créatinine sérique faussement normale). Toutes les recommandations posologiques des médicaments ont été déterminées avec la formule de Cockcroft-Gault.

Les formules MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) ou CKD-EPI (Chronic Kidney Disease –Epidemiology Collaboration) sont plus utilisées pour estimer le degré de l'insuffisance rénale sur le plan néphrologique.

- Sur le plan de la distribution, la dénutrition est une situation clinique rencontrée relativement fréquemment chez la personne âgée, à l'origine :
 - d'une hypoalbuminémie augmentant la fraction libre et donc active des médicaments à fixation protéique (antivitamines K, sulfamides, AINS, antiépileptiques) ;
 - d'une diminution de la masse maigre au profit de la masse grasse (sarcopénie) allongeant la demi-vie d'élimination des médicaments liposolubles (benzodiazépines par exemple).

C-Facteurs impactant l'administration des médicaments

Le vieillissement s'accompagne aussi de difficultés de communication, de troubles de l'acuité visuelle et de l'audition, cognitifs, thymiques et de la déglutition, d'un état bucco-dentaire parfois négligé, ainsi que d'une réduction des capacités physiques. Ces éléments participent à une mauvaise observance du traitement et à la survenue d'erreurs médicamenteuses.

D-Facteurs socio-environnementaux

La dépendance, l'isolement social et géographique comme les conditions climatiques extrêmes peuvent influencer la prise en charge médicamenteuse.

Par exemple, en période de canicule, il faut faire attention aux anticholinergiques qui réduisent la sudation perturbant ainsi la thermorégulation ou aux diurétiques qui majorent une déshydratation. De même, toute perturbation du quotidien (déménagement, voyage, deuil, hospitalisation, institutionnalisation...) modifie les habitudes de la personne âgée, avec un impact psychologique pouvant influencer la prise des médicaments.

E-Modifications récentes de l'état clinique ou du traitement

Toute modification du traitement (introduction d'un nouveau médicament, modification de la posologie, substitution par un générique, changement de la présentation d'une spécialité...) et tout événement intercurrent aigu (infection, fièvre, diarrhée, déshydratation...) sont susceptibles de décompenser une pathologie chronique, d'altérer la fonction rénale, de déséquilibrer un traitement ou d'induire une mauvaise observance.

I.1.7- INTERFÉRENCES ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Nous parlons d'interaction médicamenteuse lorsque l'administration simultanée de deux médicaments, ou plus, conduit à potentialiser ou à opposer les effets recherchés ou indésirables d'au moins un de ces médicaments.

Certaines interactions médicamenteuses ont des conséquences cliniques graves, d'autres n'ont que des effets sans critère de gravité et/ou sont parfois asymptomatiques. D'autres encore sont utilisées en thérapeutique pour leurs effets bénéfiques.

Les conséquences pharmacologiques des interactions médicamenteuses sont des modifications quantitatives d'un ou de plusieurs effets (thérapeutiques ou indésirables) d'un ou des médicaments de l'association. Si nous considérons un effet déterminé, elles affectent soit son intensité, soit sa durée, soit les deux paramètres simultanément. Les effets des médicaments peuvent être renforcés : c'est une synergie ou une potentialisation, ou diminués : c'est un antagonisme.

Les mécanismes des interactions médicamenteuses sont multiples, mais ils peuvent être classés en deux groupes : les interactions pharmacocinétiques et les interactions pharmacodynamiques.

A -Interactions d'ordre pharmacocinétique :

Action de l'organisme sur le médicament .Elles peuvent survenir a toutes les étapes du parcours d'un médicament dans l'organisme : résorption, distribution, métabolisme ou élimination .Ce sont des interactions simples à mécanismes indirects.

Elles se traduisent par une modification de la concentration sanguine du médicament « cible » de l'interaction .Dans le cas d'une augmentation de concentration du médicament, les effets seront majores et pourront entrainer des effets indésirables. A l'inverse, une baisse de concentration conduira à une diminution, voire a une disparition de l'efficacité thérapeutique du médicament.

Ce type d'interaction existe des l'instant ou sont présents dans l'organisme deux ou plus de deux médicaments simultanément, voire consécutivement.

B -Interactions d'ordre pharmacodynamique :

Action du médicament sur l'organisme. Elles résultent d'une interférence entre les médicaments en présence et les récepteurs sur lesquels ils se fixent en réalisant une association responsable de l'effet pharmacologique ou thérapeutique des médicaments.

Les concentrations plasmatiques des produits interagissant ne sont pas modifiées .Il est possible d'observer aussi bien une modification de l'intensité que de la nature de l'effet pharmacologique recherche. (39)(40)(41)

1.1.8- Effets secondaires

Un effet secondaire est un effet non recherché, qu'il soit attendu ou pas. Un effet secondaire est plus souvent délétère (néfaste) que bénéfique. La plupart des antibiotiques déclenchent l'apparition d'une diarrhée par déséquilibre de la flore intestinale. Cette diarrhée est un effet secondaire attendu, du fait de sa fréquence, mais non souhaité, donc indésirable. Autres exemples : effet antinaupathique des antihistaminiques H1 (lié à leur propriété anticholinergique) ; hypotension orthostatique des neuroleptiques (ou des antidépresseurs imipraminiques) en relation avec leur propriété antagoniste des récepteurs alpha-adrénergiques.

Quand un effet secondaire est délétère, il devient un effet indésirable.

A l'inverse, certains effets secondaires bénéfiques peuvent détrôner l'effet thérapeutique initial, comme cela s'est passé pour le Viagra®, médicament conçu pour un usage

cardiologique, mais qui s'est révélé plus utile comme aide à l'érection des patients quelque peu défaillants de ce côté. Ce détournement d'usage est une des formes de la sérendipité.

(6)(42)

I.1.9- EFFETS INDÉSIRABLES

I.1.9.1-Définition d'un effet indésirable (adverse drug reaction, adverse effect, untoward effect)

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

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

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

A ne pas confondre « effet » et « évènement » indésirable (voir ce terme). (6)(42)

I.1.9.2-Classification des effets indésirables

On distingue deux types d'effets indésirables : Prévisibles (Attendus) / Non Prévisibles (Inattendus)

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

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

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

Effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). (Tableau 3 en Annexe III)

I.1.9.3-Mécanismes des effets indésirables

Les médicaments peuvent induire différents types de réactions immunologiques qui, avec les hypersensibilités non allergiques, représentent 15% de l'ensemble des effets indésirables des médicaments. L'hypersensibilité non allergique, la plus fréquente, ressemble à de l'allergie sans mécanisme immunologique prouvé. Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments affectent 7 % de la population générale et sont un problème sérieux pour les

patients et leurs médecins en termes de diagnostic et de prise en charge ultérieure. Elles peuvent aussi être une cause de retrait de ces médicaments (par exemple buféxamac, glafénine, paracétamol, tétrazépam).

Si les éruptions urticariennes et les exanthèmes sont les principales manifestations, il existe beaucoup d'autres présentations cliniques de l'hypersensibilité aux médicaments.

On note à la fois un sous-diagnostic de ces hypersensibilités, par non-déclaration des cas les plus bénins, et un sur-diagnostic, par utilisation systématique du terme « allergie » devant des symptômes survenant au cours d'un traitement. Un faux diagnostic d'allergie fondé exclusivement sur l'histoire clinique peut limiter les indications thérapeutiques chez les patients et conduire à une perte de chance par l'utilisation de médicaments moins efficaces, plus dangereux ou plus coûteux. De plus, une allergie à un médicament peut laisser penser que le patient est allergique à tous les médicaments de la même classe.

Le terme d'hypersensibilité aux médicaments recouvre l'ensemble des réactions cutanées et/ou systémiques induites par la prise d'un médicament, qu'elles soient allergiques ou non.

Il s'agit d'un motif de consultation fréquent en médecine générale, que ce soit le cas d'un patient qui appelle pour une urticaire généralisée avec œdème du visage à la suite de la prise d'amoxicilline ou, cas encore trop fréquent, du carnet de santé d'un enfant ou du dossier clinique d'un patient adulte où est noté « allergie à l'iode, à l'aspirine et à la pénicilline ».

L'hypersensibilité aux médicaments est fréquente mais exceptionnellement sévère et elle n'est allergique que dans 10 % des cas. C'est la raison pour laquelle devant une réaction d'allure allergique à un médicament il ne faut pas porter le diagnostic d'« allergie » (qui fait peur aux patients et aux médecins) mais celui d'« hypersensibilité ». C'est bien le terme « hypersensibilité à... » Qu'il faut noter sur le carnet de santé et dans le dossier et pas « allergie à... ».

Devant ces patients hypersensibles, le médecin généraliste a deux alliés de choix le premier c'est : l'allergologue qui peut l'aider à établir un diagnostic précis complété par un bilan allergologique permettant de tester les médicaments en cause, d'établir la réalité d'une allergie ou non et d'autoriser dans tous les cas la prise de médicaments lorsque ceux-ci sont indispensables à la santé du patient ; le deuxième allié c'est : les praticiens du centre de pharmacovigilance qui aident à la démarche d'imputabilité des médicaments dans l'accident et proposent des médicaments de remplacement.

Le dossier sur l'hypersensibilité aux médicaments s'adresse aux praticiens confrontés à des patients développant (ou ayant développé) des réactions dites « allergiques ». Il a pour but de donner des définitions de l'hypersensibilité aux médicaments allergiques et non allergiques et des éléments de physiopathologie, de décrire les formes les plus fréquentes (et les moins sévères) d'hypersensibilité aux médicaments que sont l'urticaire/angio-œdème

et les exanthèmes ainsi que les présentations cliniques sévères du choc anaphylactique et des toxidermies graves. C'est aussi l'occasion de rappeler que la notification des effets indésirables graves à son centre de pharmacovigilance est une obligation. (43)(44)(45)(46)

On distingue deux principaux mécanismes :

A- Mécanismes immunoallergiques

La réaction implique l'immunité spécifique dite adaptative. Le patient allergique s'est immunisé et a développé des anticorps ou des lymphocytes T spécifiques du médicament responsable de l'accident. L'allergie est problématique, car les accidents peuvent être sévères et menacer la vie. Heureusement, l'allergie est rare, et seuls 10 % des patients hypersensibles aux médicaments sont allergiques.

L'immunisation a lieu dans les organes lymphoïdes par la présentation des médicaments par les cellules dendritiques aux lymphocytes T et par l'activation des lymphocytes B qui lient le médicament. L'immunité cellulaire et humorale est alors activée, ce qui aboutit à la production des effecteurs de l'immunité dont la qualité dépend de l'environnement en cytokines lors de cette activation : anticorps IgE ou IgG spécifiques produits par les lymphocytes B ayant mûri en plasmocytes ; lymphocytes T CD4 et/ou CD8 de type 1 (interféron gamma [IFN γ]), de type 2 (interleukine IL-4 et IL-13) ou de type 17 (IL-17, IL-22).

La réaction allergique est due soit aux anticorps, soit aux lymphocytes T, selon la classification modifiée de Gell&Coombs (Figure 2 et tableau 4 en annexe IV). Les immunoglobulines (Ig) de type E sont responsables de réactions d'hypersensibilité allergique immédiates (type I), les anticorps IgG de réactions de type II et III et les lymphocytes T de réactions d'hypersensibilité allergique retardée (type IV). En pratique, seules les réactions de type I et IV sont bien connues et détaillées dans ce dossier. Les hypersensibilités de type II et III aux médicaments sont très mal connues et semblent beaucoup plus rares. Elles s'expriment par exemple par des cytopénies dites immuno-allergiques (type II) ou des pseudo-maladies sériques (type III). Ainsi, l'allergie aux médicaments ne se limite pas aux réactions dues aux IgE. (47)

B- Mécanismes non immunoallergiques

La réaction implique l'immunité innée dite naturelle. Le patient hypersensible non allergique n'est pas immunisé. Il n'a pas développé d'anticorps ou de lymphocytes T spécifiques du médicament. L'hypersensibilité non allergique est de loin la plus fréquente (90 % des accidents) et dans la majorité des cas bénigne.

Elle peut être due à différents mécanismes, encore incomplètement compris :

- **B.1- Pseudo anaphylactiques** : Réaction similaire à une réaction allergique due à la libération directe d'histamine secondaire à la dégranulation des basophiles, sans réaction

Ag-Ac, donc en l'absence de sensibilisation préalable. Les médicaments les plus souvent impliqués dans ce type de réaction sont :

- l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens;
- les produits de contraste radiologique;
- les narcotiques (la codéine);
- les curares.

- **B.2- Pharmacologique** : Les exemples sont nombreux. L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en bloquant la voie des cyclooxygénases induisent une production accrue de leucotriènes. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine induisent la libération de kinines. Certains médicaments peuvent se fixer sur des récepteurs mastocytaires induisant leur activation et la libération d'histamine. La codéine interagit avec les récepteurs des opiacés. Les quinolones, les curares, les peptides analogues et antagonistes de la somatostatine et de LH-RH interagissent avec un récepteur protéine G appelé MRGPRX2. Leucotriènes, kinines, histamine sont des molécules inflammatoires. La pharmacogénétique devrait à terme expliquer les susceptibilités individuelles ;

- **B.3- Adjuvant** : Les médicaments sont des produits chimiques (xénobiotiques) doués de propriétés pro-inflammatoires. L'effet adjuvant (effet « toxique ») va s'exprimer chez des individus particulièrement sensibles. La sensibilité à l'effet adjuvant des médicaments dépend des individus (certains sont sensibles à tout, d'autres résistants à tout) et de beaucoup de cofacteurs présents au moment de la réaction d'hypersensibilité. Le médicament adjuvant active les cellules de l'organisme (en particulier les cellules endothéliales, les mastocytes) et induit la production d'histamine, de cytokines et de chimiokines à l'origine des accidents ;

- **B.4- Idiosyncrasique** : L'idiosyncrasie est la « disposition particulière de l'organisme à réagir de façon inhabituelle à un médicament ou à une substance » (Dictionnaire Larousse). Elle témoigne de la sensibilité particulière de certains individus à développer des réactions d'hypersensibilité aux médicaments, et s'explique certainement par la diminution du seuil d'activation des cellules qui deviennent plus sensibles aux propriétés adjuvantes des médicaments. Elle pourrait certainement être comprise dans les deux mécanismes précédents. Un exemple classique est le patient atteint d'urticaire chronique qui fait des poussées d'urticaire aux médicaments mais aussi aux aliments, en général par histamino-libération non spécifique. Ces patients représentent 100 000 à 1 million de Français. De plus, des individus « normaux » peuvent, dans certaines conditions, devenir sensibles à l'effet adjuvant des médicaments : infection associée, fièvre, stress psychologique, effort intense, prise concomitante d'aliments histamino-libérateurs (fraises) sont autant de cofacteurs de la

réaction d'hypersensibilité. C'est l'exemple de l'urticaire ci-dessus et de l'exanthème qui survient au cours d'un traitement par bêta-lactamines.

Le nombre de médicaments pris par le patient est aussi très important pour le rendre plus sensible.

En Pharmacovigilance, elle comprend : (Figure 3 en Annexe V)

- Réaction qualitativement anormale (génétiquement déterminée).
- Réaction non liée à une action pharmacologique.
- Réaction ressemble à une réaction d'hypersensibilité, mais n'implique pas un mécanisme immunologique.
- Réactions pour lesquelles le mécanisme n'est pas clair.

I.1.10- Pharmacie clinique, iatrogénie et iatropathologie

La science pharmaceutique se pratique dans de nombreux secteurs (officinal, hospitalier, industriel...), et dans chaque secteur elle fait appel à différentes connaissances et compétences. En 1950, aux Etats-Unis une nouvelle spécialité de la pharmacie a vu le jour : « La Pharmacie Clinique » à la suite de procès, auxquels les médecins américains étaient confrontés, en lien avec la mauvaise gestion thérapeutique médicamenteuse qui s'est développée au fur et à mesure du temps. (48)

I.1.10.1- Concept de la pharmacie clinique

La terminologie « Pharmacie Clinique » a été proposée pour la première fois par le docteur John Autian, professeur assistant de pharmacie à la Faculté de pharmacie de l'Université du Texas, lors d'une conférence prononcée à l'Université du Wisconsin en 1961. (48)

La pharmacie clinique est définie, dès lors, comme étant « l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients. » (Ch. Walton, université de Kentucky, 1961). (49)

Exercée pleinement dans les pays anglo-saxons (les États-Unis, le Canada, l'Angleterre et l'Australie), la pharmacie clinique est plutôt récente en France, où sa pratique est principalement hospitalière.

En 1997, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié la notion du « pharmacien sept étoiles », considérant le rôle du pharmacien aussi comme un dispensateur de soins. (50)

I.1.10.2- Pharmacie clinique et soins pharmaceutiques

La pharmacie clinique, souvent associée à une notion plus globale : les soins pharmaceutiques, fait référence à une pratique pharmaceutique centrée sur le patient. (51)

Helper et Strand ont défini les soins pharmaceutiques comme l'engagement du pharmacien à assumer envers les patients la responsabilité de l'atteinte clinique des objectifs préventifs, curatifs ou palliatifs de la pharmacothérapie. Le conseil aux patients, visant notamment à améliorer l'observance, est aussi une part importante du rôle du pharmacien clinicien et contribue à l'efficacité et à la sécurité des thérapeutiques. (52)

«La pharmacie clinique consiste à analyser la médication prescrite et à observer chez le patient la réponse thérapeutique obtenue (Johanne Collin)». (7)

En ce sens, le pharmacien doit contrôler l'utilisation en intervenant d'abord auprès de l'équipe de soins, mais aussi en consignnant les informations relatives au traitement médicamenteux du patient dans un dossier pharmacologique. Collin et Béliveau indiquent que la pharmacie clinique «repose sur une réalisation des services pharmaceutiques centrée sur les besoins des patients (analyse de la médication prescrite et observation de la réponse pharmaceutique) et reconnaissant la nécessité d'établir des relations avec les autres professionnels de santé. Plutôt que d'être centrée sur l'étude des médicaments, la pharmacie clinique s'intéresse davantage au patient et à ses réactions au traitement médical». (8)

Tout en gardant le pharmacien comme pilier indispensable, la pharmacie clinique englobe plusieurs activités et des connaissances vastes portant sur différents domaines(physiopathologie, thérapeutiques, biologie médicale, sciences sociales,...).

I.1.10.3- Pharmacien clinicien à l'hôpital

Un certain nombre d'études montre que 5 à 7% des hospitalisations sont dus à des pathologies iatrogènes et peuvent être responsables de décès ou d'incapacité parfois majeure. (53)(54)(55)(56)

L'analyse de l'origine de ces accidents montre que certains sont évitables comme:

- surdosage,
- non respect des contre-indications,
- antagonisme thérapeutique,
- voie d'administration inappropriée,
- erreur de malade,
- interactions médicamenteuses dangereuses.

L'application d'une démarche qualité à la prescription et à la dispensation des médicaments permettrait de diminuer le nombre de ces accidents.(57)(58)

Le pharmacien est le professionnel de santé qui a pour mission de dispenser le médicament au malade, à partir d'une ordonnance en assurant toute la sécurité que le malade est en droit d'attendre.

Cependant le problème est complexe car entre le médicament et le patient, il existe plusieurs intermédiaires:

- le médecin qui prescrit.
- le pharmacien qui dispense.
- l'infirmière qui administre.

Or, à chaque étape, une erreur peut survenir, il est donc important de sensibiliser tous les acteurs de santé à l'iatrogénie, de mettre en place un système d'assurance qualité afin d'optimiser le bon usage du médicament.

Lorsqu'il est intégré dans l'équipe de soins, le pharmacien clinicien participe à la définition, puis à la surveillance des stratégies thérapeutiques à mettre en œuvre, à partir des données physiopathologiques du patient dans un souci d'optimisation individuelle des ratios bénéfice/risque et coût/efficacité et d'amélioration de la qualité d'utilisation des produits de santé.(59)

La prévention de l'iatrogénie médicamenteuse, qui est à l'origine de nombreuses hospitalisations et l'augmentation de durée d'hospitalisation, est un aspect important de cette activité. La pharmacie clinique, pratique de la pharmacie au lit du malade, a pour but l'optimisation du traitement et du suivi thérapeutique.

La pharmacie clinique permet d'adapter un schéma thérapeutique standard selon chaque patient d'une manière individuelle, au lieu d'appliquer un schéma théorique et généralisé, on prend en compte les paramètres spécifiques de chaque patient.

En participant à l'optimisation thérapeutique, le pharmacien clinicien doit également s'intéresser à la prévention de l'iatropathologie médicamenteuse, et étudier l'organisation des systèmes en termes d'assurance de qualité. Il s'intéresse à la validation et à l'optimisation de la thérapeutique médicamenteuse et à la prévention de la pathologie iatrogène.

I.1.10.4- Place du pharmacien clinicien dans la prévention de l'iatrogénie

En France, Guigon et al a démontré que la place du pharmacien clinicien à un impact clinique jugé significatif dans 65% des cas, et très significatif dans 22% des cas. Ces opinions ont été évaluées rétrospectivement par un comité indépendant constitué d'un médecin et d'un pharmacien. Cette étude a permis de démontrer l'importance de l'intégration d'un pharmacien au sein de l'équipe soignante dans la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse, avec parfois un rôle dans la prévention de conséquences cliniques graves pour le patient (néphrotoxicité, ototoxicité, décompensation cardiaque...). (60)

Par ailleurs, P. Benoit et al a évalué via un questionnaire de satisfaction diffusé aux soignants et médecins des unités de soins concernés (En médecine : cardiologie, gastro-entérologie, médecine polyvalente à orientation, diabétologie et pneumologie. En chirurgie : générale, digestive, orthopédique, traumatologique, oto-rhino-laryngologique et ophtalmique) par leurs interventions pharmaceutiques, l'amélioration de la prise en charge thérapeutique perçue par les patients qui était de 60%. (61) (Figure 4 en Annexe VI)

Ces différents éléments peuvent permettre d'expliquer le développement de la pharmacie clinique depuis plusieurs années. Dans cette optique, l'analyse de la prescription par le pharmacien constitue une des étapes fondamentales de son activité. (57)(62)(63)

I.1.10.5- Analyse pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses

L'analyse pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses est réglementaire dans les établissements hospitaliers dans plusieurs pays du monde. En France par exemple, la réglementation date depuis la publication de l'arrêté relatif aux modalités de prescription, de dispensation et d'administration des médicaments en établissements de santé du 9 août 1991, remplacé par l'arrêté du 31 mars 1999.

L'objectif est d'identifier, de résoudre et de prévenir les problèmes liés à la prise de médicaments.

L'analyse des prescriptions porte sur le respect des contre-indications, des posologies (en fonction de l'état physiopathologique du patient: insuffisance rénale, insuffisance hépatique, hémolyse intra-vasculaire...), la recherche des interactions médicamenteuses, des précautions d'emplois et mises en garde.

Rappelons qu'un pharmacien doit toujours être très exigeant vis-à-vis de la prescription médicamenteuse, c'est sa raison d'y être; priver un pharmacien d'une ordonnance, c'est priver un médecin de son patient.

I.1.10.6-Analyse des prescriptions: méthode par résolution de problème pharmaceutique

Différents auteurs ont décrit des méthodes d'analyse de prescription basées sur l'utilisation de logiciels, de tables (Willson) ou de check-list (LANOT de Batty). Une autre méthode «Problem-Oriented Approach» ou méthode par résolution de problème pharmaceutique est considérée comme la plus rigoureuse et la mieux construite. Le point de départ de cette procédure est la situation clinique du patient (pathologie, symptôme...). Différentes étapes, recueil des données, analyse du problème, élaboration de solutions, s'enchaînent pour aboutir à des propositions énoncées par le pharmacien aux patients, prescripteurs ou autres personnels de santé. (64)

Son déroulement est le suivant:

Étape 1 : S'intéresser au patient

Cette première étape consiste à réunir des renseignements pertinents sur le patient et sa pathologie. Par exemple:

- Les caractéristiques physiopathologiques du patient (âge, sexe, poids, fonction rénale) pouvant avoir des conséquences pharmacocinétiques et posologiques sur le traitement médicamenteux,
- L'ensemble des données relatives à la maladie pouvant avoir des conséquences sur la thérapeutique: contre-indication à l'utilisation de certains médicaments...
- Les objectifs thérapeutiques visés par chacun des médicaments.

Étape 2: Lister et classer les situations cliniques pharmaceutiques des patients par ordre de priorité. Une liste des situations cliniques est établie à partir des renseignements collectés.

Ces renseignements sont ensuite classés en fonction du degré de sévérité, de la nécessité d'obtenir l'aide d'un spécialiste, d'une résolution immédiate ou non. Cette classification permet d'établir l'ordre de résolution des problèmes pharmaceutiques.

Étape 3: Établir des objectifs thérapeutiques quantitatifs et mesurables pour chaque situation

Le pharmacien établit des objectifs de santé quantitatifs et mesurables. Il peut s'agir par exemple de soigner ou ralentir l'évolution d'une maladie, de traiter ou prévenir l'apparition d'un symptôme.

Le résultat de cette étape doit être tel que le patient reçoive un traitement adapté à son problème, à la posologie adéquate et sans signe d'intolérance au traitement.

Étape 4: Déterminer les solutions possibles permettant d'atteindre ces objectifs

Une hiérarchisation des solutions est effectuée en fonction de l'efficacité ou de l'inefficacité du traitement, de la différence d'activité biologique ou pharmacologique des médicaments, des allergies ou des effets indésirables déjà présentés par le patient, des différences de présentation galénique et enfin de la préférence du patient.

Étape 5: Choisir la solution pharmaco-thérapeutique la mieux adaptée

Le pharmacien propose la solution qu'il considère comme la mieux adaptée au patient en tenant compte de tous les critères énumérés précédemment.

Étape 6: Fixer les modalités de suivi permettant ultérieurement de déterminer si les objectifs sont atteints

Dans cette étape, le pharmacien peut proposer la réalisation de dosage régulier pour des médicaments à marge thérapeutique étroite, par exemple le contrôle régulier de l'INR chez un patient traité par antivitamine K... Il peut également proposer un suivi de la tension

artérielle chez un patient traité par anti-hypertenseur, ou encore un suivi de la clairance à la créatinine lors d'un traitement par des médicaments néphrotoxiques.

Étape 7 : Préconiser la solution et les modalités de suivi

Le pharmacien communique aux prescripteurs par écrit ou oralement un avis pharmaceutique. Mais il peut également participer à la mise en place de la solution par l'intermédiaire de conseils donnés directement au patient.

Étape 8 : Suivre la bonne application de la solution et s'assurer quels résultats escomptés ont été obtenus

Ce suivi se fait à intervalles adaptés en fonction de chaque problème ou de chaque solution suggérée. De plus, il incombe au pharmacien, lorsque les résultats obtenus ne sont pas ceux attendus, de reconsidérer la solution proposée.

J. Calop en 1997 propose sous forme de schéma, un algorithme de validation de l'ordonnance, reprenant les différents items retenus dans la méthode par résolution de problème. (62)

-L'analyse réglementaire consiste à contrôler:

1/ L'exhaustivité des données administratives requises par la réglementation:

- Identification de l'établissement et de l'unité de soins,
- Nom et qualité du prescripteur et le cas échéant, sa qualification ou son titre, habilitation du prescripteur,
- Date et signature du prescripteur,
- Numéros de téléphone ou de télécopie,
- Nom, prénom, âge, sexe et si nécessaire, poids et taille du patient,
- Dénomination des médicaments prescrits, dosage, présentation, posologies, formules détaillées sur les présentations,
- Durée de traitement (ou nombre d'unités de conditionnement prescrites).

2/ La conformité de la prescription à la réglementation pour les médicaments à prescription restreinte:

- Spécialité du service,
- Qualification ou titre du prescripteur,
- Mentions devant figurer sur la prescription.

-L'analyse pharmaco-thérapeutique des prescriptions est réalisée par un pharmacien ou par un interne en pharmacie ayant reçu délégation. Cette analyse consiste à vérifier:

- La cohérence des prescriptions,
- Les éventuelles redondances pharmaco-thérapeutiques,
- Les posologies (doses, durées et rythme d'administration),
- Les compatibilités ou incompatibilités physico-chimiques,

- Les interactions pharmacodynamiques, pharmacocinétiques, cliniques ou contenant-contenu,
- Les effets indésirables potentiels, ...

Pour effectuer cette analyse pharmaco-thérapeutique, le pharmacien peut utiliser la méthode par résolution de problème et peut être amené à consulter le dossier médical du patient. L'analyse pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses est une activité clé dans la prise en charge du patient hospitalisé.

I.1.10.7- Les acteurs qui participent dans la surveillance clinique de la prescription médicamenteuse

Le pharmacien peut être aidé dans sa tâche par les internes ou les étudiants en pharmacie en stage dans les services de soins; ceux-ci pouvant apporter de part la connaissance du patient des éléments complémentaires (Antécédents du patient, allergie, motif d'hospitalisation, insuffisance rénale ...) nécessaires à la validation de l'ordonnance.

L'enseignement universitaire, le stage hospitalier devrait être programmé au cours de la 5^{ème} année des études de pharmacie et l'internat en pharmacie, dans le but de former des praticiens hautement compétents, capable d'exercer de manière autonome leur métier et de collaborer avec les autres acteurs du système de santé.

L'analyse et la validation pharmaceutique des prescriptions médicales ainsi que la mise à disposition d'informations nécessaires à l'administration et au bon usage des médicaments des autres professionnels et du patient font partie intégrante des missions du pharmacien.

Cependant celui-ci peut déléguer, sous sa responsabilité, une partie de ces activités aux internes et/ou étudiants hospitaliers.

I.1.10.8- Impact des avis pharmaceutiques émis par les pharmaciens hospitaliers

De nombreuses études évaluant l'impact des avis pharmaceutiques ont été publiées et montrent que les avis pharmaceutiques peuvent avoir un impact à trois niveaux différents:

- Un impact sur la décision finale du prescripteur c'est à dire l'acceptation ou le refus de l'avis pharmaceutique par le prescripteur,
- Un impact clinique par rapport à la gravité de l'EIM en comparaison à une non intervention,
- Un impact économique exprimé en réduction de coût de traitement ou en journées d'hospitalisation évitées.

A- Impact sur la décision finale du prescripteur

L'impact sur la décision finale du prescripteur est le plus facilement exploitable; il est donc le plus présent dans la littérature.

L'étude prospective de Bedouch et al, réalisée dans cinq services de soins d'un centre hospitalier universitaire (CHU) sur une période de trois semaines montre que 47,1% des avis pharmaceutiques émis ont été acceptés par les prescripteurs, 10,8% ont été refusés et 42,1% étaient non évaluables. Sur les 128 avis pharmaceutiques présentant une conséquence clinique pour le patient, 81,3% ont été acceptés par les prescripteurs. (57)(65)(66)(67)

B- Impact clinique

La présence d'un pharmacien dans une unité de soins a montré son efficacité dans la réduction de l'iatrogénie médicamenteuse en unité de soins intensifs, en médecine et en chirurgie.

L'analyse des avis pharmaceutiques a mis en évidence l'efficacité de la collaboration entre le médecin et le pharmacien, nécessaire à l'optimisation thérapeutique.

Guignon et al. Ont montré dans leur étude prospective, sur 3 mois, dans un service de médecine spécialisé du CHU de Grenoble, qu'après l'analyse de 464 prescriptions par l'interne en pharmacie présent à temps plein dans le service, 136 avis pharmaceutiques avaient été émis. Un comité composé d'un médecin et d'un pharmacien a évalué rétrospectivement l'impact clinique de ces avis. Sur le plan clinique: 13% des avis ont eu un impact clinique nul, 65% ont eu un impact clinique significatif (augmentation de l'efficacité du traitement, de la sécurité du patient, de la qualité de vie) et 22% ont eu un impact très significatif (évitement d'un dysfonctionnement organique, d'une surveillance médicale intensive, d'une séquelle irréversible).(67)

C- Impact économique

Quelques études dans la littérature évaluent l'impact économique de l'avis pharmaceutique.

En 2005, Kausch et al ont montré dans leur étude prospective de 6 mois de mesure de coûts que, dans une unité de chirurgie, sur 60 interventions pharmaceutiques ayant un impact potentiel sur la qualité des soins, 51 (85%) ont été acceptées par les chirurgiens et 41 (80%) ont eu un impact économique. Un comité d'expert a émis que les interventions du pharmacien ont permis de réduire d'environ 41 euros les coûts des traitements par patient hospitalisé, soit sur 6 mois une réduction en moyenne de 4973 euros. Des économies de 1,19 à 2,31 euros pour chaque euro investi dans un salaire de pharmacien ont ainsi été réalisées.(68)

I.2- RAPPEL SUR LES PROTEINES SERIQUES

Les protéines plasmatiques sont regroupées en deux grands groupes : l'albumine et les globulines. Elles ont plusieurs fonctions. Le maintien de la pression osmotique grâce aux protéines plasmatiques est possible car la concentration en protéines est plus importante dans le plasma que dans les liquides interstitiels. Les lipoprotéines ont un rôle de solubilisation en plus de celui de transport. L'haptoglobine a un rôle très important de transport de l'Hb puisque celle-ci peut induire des dommages si elle est libre dans le plasma (stress oxydant). L'orosomucoïde correspond à l'alpha-glycoprotéine acide. Les protéines peuvent être utilisées comme marqueurs de certains états pathologiques. On s'intéresse aux protéines qui sont normalement présentes mais dont la concentration varie au cours d'une pathologie.

La taille d'une protéine est extrêmement variable de quelques centaines à plusieurs millions de kilo-daltons. De même, les protéines sont de très nombreuses fonctions : protéines de structure(collagène...), protéines contractiles (myosine...), protéines de transport (albumine...), protéines immunitaires (immunoglobulines), protéines enzymatiques, hormones, récepteurs, etc. Malgré ces structures et fonctions très variables, toutes les protéines ont en commun une propriété, leur renouvellement permanent.

I.2.1- Production

Les principales voies de production et d'utilisation des acides aminés et des protéines sont indiquées sur le schéma et les chiffres indiqués à titre indicatif correspondent approximativement aux valeurs observées chez l'adulte en bonne santé. La synthèse protéique : elle se fait à partir d'un pool(compartiment) d'acides aminés libres de très petite taille, environ 70 g (soit moins de 1 % des acides aminés de l'organisme) lui-même compartimenté en 2 pools extracellulaire et intracellulaire, ce dernier représentant environ 95 % des acides aminés libres et étant le véritable précurseur de la synthèse. (69)

Les protéines sont de grosses molécules non dialysables, avec une masse moléculaire supérieure à 10 000 Da. Elles sont constituées d'enchaînements d'acides aminés, unis solidement, dans un ordre dicté par le génome.

Ces enchaînements sont repliés dans l'espace pour former une structure tridimensionnelle dite structure II^{aire} et III^{aire}, réalisant dans la plupart des cas une géométrie globulaire, rarement fibrillaire (ex. fibrinogène). Plus de 300 protéines plasmatiques ont été isolées par électrophorèse en deux dimensions. (69)

Les principales voies de production et d'utilisation des acides aminés et des protéines correspondent approximativement aux valeurs observées chez l'adulte en bonne santé :

- La synthèse protéique: elle se fait à partir d'un pool (compartiment) d'acides aminés libres de très petite taille, environ 70 g (soit moins de 1 % des acides aminés de l'organisme) lui-même compartimenté en deux pools extracellulaire et intracellulaire, ce dernier représentant environ 95 % des acides aminés libres et étant le véritable précurseur de la synthèse.

-La protéolyse (ou dégradation protéique) libérant des acides aminés dans le pool.

-Ces deux phénomènes de synthèse protéique et de protéolyse sont simultanés et constituent le renouvellement protéique. L'équilibre entre synthèse et protéolyse est responsable de la conservation de la masse protéique. Une synthèse supérieure à la protéolyse résulte en un gain protéique net (ou accréation protéique) improprement appelé anabolisme protéique. A contrario, une protéolyse supérieure à la synthèse résultera en une diminution de la masse protéique. (69)

1.2.2- Métabolisme

La dégradation irréversible des acides aminés correspond à l'oxydation de ces derniers et résulte en une production d'azote et de CO₂

Les apports protéiques compensent les pertes d'acides aminés, la différence entre apports et pertes constituant le bilan protéique (ou bilan azoté) et correspondant également à la différence entre synthèse et protéolyse protéique à condition que la taille du pool d'acides aminés libres ne varie pas, ce qui est le cas la plupart du temps.

Le foie assure la synthèse de nombreuses protéines plasmatiques indispensables telles que:

- l'albumine : Transporte des molécules et maintient la pression artérielle (après hépatectomie il faut contrôler la P° osmotique sanguine et perfuser les malades)
- facteurs de la coagulation : Synthétisés (sous forme inactives) pour 90% par le foie (si insuffisance hépatique ou cirrhose il y a risque de troubles de la coagulation).

Il peut dégrader les acides aminés non utilisés par l'organisme qui passent par la circulation porte pour être captés par le foie dans les sinusoides grâce à des transporteurs membranaires ATP-dépendants. Ils ne peuvent pas être stockés et doivent être utilisés ou dégradés. La synthèse des protéines se produit dans tous les hépatocytes, mais les enzymes sont différentes dans les zones 1 à 3, Ces processus physiologiques sont compartimentés. (69)

Protéines synthétisées par le foie :

- Albumine = protéine plasmatique la plus abondante.

Les hépatocytes en synthétisent dans toutes les zones (120 mg/Kg poids/j) en consommant beaucoup d'ATP. La synthèse et la sécrétion sont régulées par la pression oncotique extracellulaire (le foie répond à une diminution de la pression oncotique par une augmentation de la vitesse de synthèse et de sécrétion). Une substance en solution dans le

sang de l'acinus vient d'abord au contact des hépatocytes de la zone 1. Si cette substance est absorbée par simple diffusion, les 1^e hépatocytes de l'acinus pourront en capter la plus grande partie, la liaison à l'albumine lui permet de parvenir aux hépatocytes des zones 2 et 3 ou de rejoindre la circulation générale (sans l'albumine elles seraient modifiées dans la zone 1 uniquement !)

- Protéines de la coagulation (la plupart) :
 - Fibrinogène : inactif transformé en fibrine en fonction des besoins
 - Complexe prothrombique : rôle dans la coagulation sanguine
- Lipoprotéines plasmatiques (transport cholestérol par HDL et LDL)
- Protéines du système du complément
- Protéines de l'inflammation : protéine C réactive
- α -foeto-protéine : permet au fœtus de fabriquer du foie, elle est absente chez l'adulte (sauf si cancer primitif).
- inhibiteurs des protéases : limitent la synthèse de certaines protéines
- collagène, protéoglycanes : « mailles » de la MEC, rôle important en cas de déséquilibre (par exemple en cas de fibrose)
- globulines : protéines de transfert
 - Transferrine : fer
 - Céruloplasmine : cuivre
 - Protéines vectrices des hormones stéroïdiennes (transcortine) : Cortisol, corticostérone, désoxycorticostérone, progestérone
 - Protéines de liaison des hormones sexuelles : testostérone, œstradiol,
 - Protéines vectrices des hormones thyroïdiennes (TBG et TBPA)
 - Rétinol binding protein (RBP) : protéine vectrice de la vitamine A
 - Transcalciférine véhicule la vitamine D. (69)

1.2.3- Catabolisme et élimination

Le catabolisme protidique permet l'élimination des molécules. Le catabolisme des substances azotées donne l'ammoniac. Pendant la digestion, la flore bactérienne produit de l'ammoniac libre qui est absorbé par la muqueuse intestinale et parvient au foie par la veine porte.

Dans le foie, il y a désamination des acides aminés et transamination pour éviter la production d'ammoniac libre toxique.

Le sang passe dans les sinusoides au contact des hépatocytes riches en enzymes. L'ammoniac est transformé en urée moins toxique qui passe dans la circulation générale pour être ensuite excrétée par les urines.

La protéolyse (ou dégradation protéique) libérant des acides aminés dans le pool, ces deux phénomènes de synthèse protéique et de protéolyse sont simultanés et constituent le renouvellement (turnover) protéique. L'équilibre entre synthèse et protéolyse est responsable de la conservation de la masse protéique.

Une synthèse supérieure à la protéolyse résulte en un gain protéique net (ou accrétion protéique) improprement appelé anabolisme protéique. A contrario, une protéolyse supérieure à la synthèse résultera en une diminution de la masse protéique. La dégradation irréversible des acides aminés correspond à l'oxydation de ces derniers et résulte en une production d'azote et de CO₂. Les apports protéiques compensent les pertes d'acides aminés, la différence entre apports et pertes constituant le bilan protéique (ou bilan azoté) et correspondant également à la différence entre synthèse et protéolyse protéique à condition que la taille du pool d'acides aminés libres ne varie pas, ce qui est le cas la plupart du temps. (69)

Mécanismes d'élimination des protéines

Durée de vie limitée, variable selon la protéine.

Dégradation des protéines par:

- Pinocytose et lyse cellulaire dans le système réticulo-endothélial
- Desquamation des cellules du tube digestif et sécrétions
- Élimination par filtration glomérulaire rénale sélective (protéines légères), réabsorption tubulaire, en physiologie la protéinurie est < 150mg/24h. (69)

1.2.4-Description des anomalies des différentes fractions protéiques à l'électrophorèse des protéines sériques

Incluant une électrophorèse des protéines sériques et un dosage des IgG, IgA et IgM, ce profil permet d'évaluer l'état inflammatoire et nutritionnel (albumine, fractions α_1 , α_2 , β -globulines), la réponse immunitaire à médiation humorale, et de détecter une protéine monoclonale.(70)

1.2.4.1-Albumine

Il s'agit de la principale protéine plasmatique, elle est produite par le foie. Elle a pour fonctions principales un maintien de pression osmotique, un rôle de transporteur (de calcium, d'hormones thyroïdiennes, d'acides gras libres...), un rôle de tampon d'acidité et sert parfois de réserve en acides aminés.

Quatre anomalies la concernant peuvent être décrites lors d'une EPS.

1. Bisalbuminémie

Un dédoublement du pic d'albumine peut être visible directement sur le tracé.

Dans de rares cas, il s'agit d'une mutation héréditaire sans expression pathologique connue à ce jour. Plus fréquemment, il s'agit de bisalbuminémies acquises transitoires induites par un traitement par Bêta-lactamines à fortes doses ou une fistule pancréatique dans le cadre d'une pancréatite chronique.

Il existe des cas de «fausse bisalbuminémie» lors d'hyperlipidémie (pic supplémentaire en technique capillaire), d'hyperbilirubinémie.

Les bisalbuminémies correspondent à une modification qualitative du tracé de l'albumine (prévalence:0,003%–0,1%) pouvant réaliser plusieurs aspects : profil dit« en bonnet d'âne » avec deux pics bien séparés (de hauteur équivalente ou non), élargissement du pic, ou encore un épaulement en amont du pic d'albumine. Elles ne présentent pas de caractère pathologique particulier, mais le clinicien peut s'interroger sur leurs étiologies. Ainsi, le diagnostic d'une bisalbuminémie génétique se fait d'abord par élimination des étiologies acquises les plus classiques : interférence analytique, interférence médicamenteuse, pancréatite aiguë et fixation d'immunoglobuline. À noter que les bisalbuminémies sont plus fréquemment rencontrées avec le développement de l'électrophorèse capillaire, car cette technique présente une meilleure résolution. (71)(72)(73)

2. Hyperalbuminémie

Cette anomalie peut être retrouvée en cas d'hémoconcentration ou de perfusion récente de plasma ou d'albumine.

3. Hypoalbuminémie

Plus fréquente, une hypoalbuminémie peut être retrouvée dans les situations suivantes :

- Hémodilution, grossesse.
- Insuffisance d'apport (malnutrition) ou défaut de synthèse (insuffisance hépatocellulaire, hépatite).
- Inflammation.
- Pertes d'origine urinaire (syndrome néphrotique), digestives (entéropathies exsudatives) ou cutanées (brûlures étendues).
- Hypercatabolisme : hypercorticisme, hyperthyroïdie.

4. Analbuminémie

Il s'agit d'une affection congénitale très rare.

1.2.4.2- α 1-globulines

Il s'agit de l' α 1-antitrypsine et de l'orosomucoïde (cette dernière n'étant détectée que par l'électrophorèse capillaire).

L' α 1-antitrypsine fait partie de la famille des serpines (Serin Protéase Inhibitor). Elle est sécrétée par le foie et a une action dans les poumons où elle s'oppose à l'action de l'élastase (elle-même produite en cas d'inflammation). Un déficit en α 1-antitrypsine peut causer des tableaux d'emphysème pulmonaire pan-lobulaires et/ou de cirrhose.

L'orosomucoïde ou α 1-glycoprotéine acide (AGP) est synthétisée principalement dans les hépatocytes. Elle a pour fonction le transport de composés lipophiles basiques ou neutres (médicaments basiques : stéroïdes, inhibiteurs de protéase). Il s'agit également d'une des protéines de l'inflammation (avec la CRP et l'haptoglobine).

La fraction α 1-globulines voit son taux augmenter dans les cas de syndrome inflammatoire biologique, associée à l'élévation de la fraction α 2 et parfois β 2. En cas de chronicité, une hypoalbuminémie s'y associe.

Le taux d' α 1-globulines diminue dans certains cas de dénutrition sévère ou d'insuffisance hépato-cellulaire importante. Plus rarement, il existe un déficit congénital en α 1-antitrypsine qui peut être associé à une atteinte hépatique chez l'enfant ou pulmonaire chez l'adulte. (74)

1.2.4.3- α 2-globulines

Cette fraction comprend l' α 2-macroglobuline, l'haptoglobine et la céruléoplasmine.

L' α 2-macroglobuline est une glycoprotéine de l'inflammation synthétisée dans le foie qui joue un rôle de transporteur et d'inhibiteur de protéase (rôle dans la fibrinolyse). Son taux augmente en cas de fibrose hépatique (son dosage est intégré au calcul du Fibrotest).

L'haptoglobine est une glycoprotéine synthétisée par le foie qui se lie à l'hémoglobine lors d'une hémolyse. Il s'agit également d'une protéine de l'inflammation.

La céruléoplasmine ou ferroxidase a une fonction oxydo-réductrice, une fonction de transport (Dont 90% du cuivre sanguin) et est impliquée dans le métabolisme du fer.

Le taux de la fraction α 2- globuline est augmenté dans les situations de fibrose hépatique, de syndrome inflammatoire ou de syndrome néphrotique.

Au contraire, son taux est abaissé en cas d'insuffisance hépatocellulaire, de fuite protéique ou de dénutrition.

Un dédoublement du pic α peut être observé dans les situations suivantes :

- Prélèvement hémolysé : l'hémoglobine en α 2 avec une fixation haptoglobine-hémoglobine
- Injection de produits de contraste iodés récente
- Variant phénotypique de l'haptoglobine. (74)

Des cas de migrations de chaînes légères libres ainsi que d'IgA ont été décrites.

I.2.4.4- β 1-globulines

Il s'agit principalement de la transferrine.

La transferrine ou sidérophiline est une protéine synthétisée par le foie qui a pour rôle le transport du fer de l'intestin vers le foie et les réticulocytes.

L'augmentation est corrélée avec l'importance de la carence martiale qui entraîne une hypertransferrinémie adaptative. La transferrine peut aussi voir sa synthèse augmentée lors d'un traitement oestroprogestatif, mais dans de moindres proportions que lors d'une carence martiale, surtout quand on se situe au stade de l'anémie ferriprive.

Au contraire, on peut noter une baisse de cette fraction lors d'une surcharge martiale, dans les situations d'insuffisance hépatocellulaire, de fuite protéique digestive ou rénale ou de dénutrition.

Entre les zones alpha-2 et bêta-1 globulines vont migrer un certain nombre de produits de contraste utilisés en imagerie, absorbant à 200 nm et qui ne perturbent pas le profil électrophorétique sur agarose. (74)

I.2.4.5- β 2-globulines

Cette fraction comprend C3 et C4 du complément ainsi que les Immunoglobulines A.

Elle augmente modérément dans les hypercomplémentémies d'origine inflammatoire ou secondaire à une obstruction biliaire intra ou extra-hépatique. Elle diminue dans les cas de déficit en C3 ou une consommation. Elle peut également être déformée par la présence d'une immunoglobuline monoclonale (IgA le plus souvent).

Toute fraction β 2 supérieure à β 1 devra faire rechercher une gammopathie monoclonale IgG, IgM ou IgA, chaînes légères libres monoclonales ou plus rarement IgD ou IgE.

Il peut également y avoir un aspect de bloc β - γ dû à une augmentation de synthèse des IgA polyclonales le plus souvent dans le cadre d'une cirrhose alcoolique.

Un aspect de dédoublement de la fraction β 2 peut être le témoin d'une migration du fibrinogène en tout début de zone γ .

Dans la zone de début des gamma peut migrer le fibrinogène, formant un épaulement après le pic des bêta-2 lorsque la coagulation in vitro n'a pas été possible ou pas complète pour différentes raisons : patient sous héparine, patient de dialyse, prélèvement à partir d'un cathéter in situ, échantillon prélevé sur un tube avec anticoagulant et transvasé dans un tube sec, temps de coagulation insuffisant avant la centrifugation, etc. Notons que l'artefact produit par la fibrine ne peut se confondre avec celui produit par un taux élevé de CRP. Dans le cas de la CRP, la bande ou le pic sont faibles et extrêmement étroits. Une concentration supérieure à 200 mg/L peut aussi simuler une bande mince migrant dans la zone de début des gammaglobulines. Cet aspect est bien visible, notamment en cas d'hypogammaglobulinémie car dans ce cas ce seuil de détection de la CRP est de 100 mg/L

environ. Cet artefact est notamment lié à l'amélioration des capacités séparatives des méthodes au cours de ces 10 dernières années. Une élévation franche de la CRP peut simuler le même aspect de pic en début de zone γ . Devant cet aspect, il est donc conseillé de reconstrôler le bilan sur un tube sec avec contrôle concomitant de la CRP. Si ces hypothèses ne sont pas confirmées, il conviendra alors d'effectuer un typage immunologique de ce pic. (74)(75)

1.2.4.6-Gammaglobulines

Les gammaglobulines ou immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines avec activité anticorps, synthétisées par les lymphocytes B et les plasmocytes, qui se distribuent dans le plasma, les liquides extravasculaires et les sécrétions.

Chaque immunoglobuline est formée de 2 chaînes lourdes H et de 2 chaînes légères L (kappa ou lambda).

Il existe 5 classes ou isotypes d'immunoglobulines en fonction des 5 types de chaînes lourdes : G, A, M, D, E.

1. Hypogammaglobulinémie

Elles peuvent être physiologiques chez le nourrisson. En effet le taux de gammaglobulines dépend de l'âge et les valeurs de l'adulte ne seront atteintes que vers l'adolescence.

Elles peuvent révéler des déficits immunitaires primitifs de l'enfant et de l'adulte (Hypogammaglobulinémie constitutionnelle, Agammaglobulinémie « maladie de Bruton » donnant des tableaux d'infections récidivantes dès la naissance) ou être secondaires aux traitements : corticoïdes, immunosuppresseurs, chimio- et radiothérapies. Mais elles sont aussi révélatrices de certaines pathologies comme les syndromes lymphoprolifératifs (LLC, lymphome), le myélome à chaînes légères dont la preuve sera apportée par la caractérisation des chaînes légères libres monoclonales dans les urines ou de manière plus sensible récemment, par le dosage des chaînes légères libres dans le sérum et le rapport kappa/lambda.

L'hypogammaglobulinémie permet aussi de définir une situation relativement fréquente correspondant au déficit immunitaire commun variable (DICV) dont l'étiologie doit être systématiquement recherchée.

D'autres circonstances peuvent provoquer une diminution des gammaglobulines, telles que les infections virales (rougeole, rubéole, HSV, EBV, CMV...), les pertes excessives rénales, digestives ou cutanées et les Carences nutritionnelles (malabsorption ou carence d'apport protéino-énergétique). (74)(76)

2. Hypergammaglobulinémie polyclonale

Elles sont le plus souvent polyclonales accompagnant les pathologies hépatiques, infectieuses, parasitaires ou auto-immunes.

Les principales étiologies d'hypergammaglobulinémie polyclonale sont : Les infections (Une infection bactérienne chronique : abcès profond, endocardite, ostéomyélite, tuberculose, infections des voies respiratoires récidivantes rencontrées en cas de dilatations des bronches ; les infections parasitaires : trypanosomose, leishmaniose... et les infections virales : principalement le VIH), les affections hépatiques chroniques (cirrhose alcoolique, hépatites auto-immunes (hyper-IgG et IgA), cirrhose biliaire primitive, cirrhose post-hépatite), les maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique, maladie de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, sarcoïdose...), les maladies tumorales (lymphome, leucémie myélomonocytaire) et d'autres circonstances telles que la prise de certains médicaments et le diabète insulino-dépendant. (74)

Elles peuvent parfois présenter un aspect monoclonal qui est associé aux immunoglobulinopathies malignes telles que le myélome multiple (maladie de Kahler) ou la maladie de Waldenström, l'amylose AL (A pour amylose, L pour light chain) ou une hémopathie lymphoïde B. Selon le taux de gammaglobulines, le seuil de détection d'une IgG monoclonale peut varier de 0,2 à 0,75 g/L. (77)

Certaines Ig monoclonales peuvent migrer, par électrophorèse capillaire, en dehors de la fenêtre de captation, heureusement très rarement, et ne seront détectées qu'en gel d'agarose. (78)

Dans le cadre des immunoglobulinopathies malignes l'électrophorèse est aussi d'un grand intérêt pour la surveillance de l'évolution de la maladie et de l'efficacité thérapeutique. En effet l'intégration du pic étroit permet une quantification plus fiable et plus exacte de l'immunoglobuline monoclonale que le dosage immunologique, notamment pour l'isotype IgM et à un moindre degré pour l'IgA et l'IgG. (79)

Certaines immunoglobulinopathies de malignités suspectes mais non confirmées sont étiquetées myélomes indolents. Elles nécessiteront une surveillance rapprochée tous les 2 à 4 mois, en vue de la mise en route du traitement dès que les signes de malignité apparaissent. Certaines peuvent aussi être dites d'accompagnement dans les pathologies systémiques auto-immunes, les hépatopathies chroniques, les infections chroniques et les déficits immunitaires.

Plus rarement, l'hypergammaglobulinémie monoclonale peut être associée à une leucémie lymphoïde chronique, un lymphome ou à un cancer épithélial. D'autre part, il est fréquent de découvrir des MGUS chez le sujet âgé notamment à partir de 75 ans. Ces gammopathies de faible taux le plus souvent, ont la capacité de se transformer en gammopathie maligne. Il y a un consensus pour en suivre l'évolution à intervalle régulier de 4 à 6 mois. (80)

Les gammaglobulines peuvent présenter des aspects très polymorphes plus ou moins hétérogènes ou plus ou moins oligoclonaux ou pauciclonaux en relation avec de nombreuses pathologies, notamment les syndromes lymphoprolifératifs, les cancers, les maladies auto-immunes, l'amylose, les hépatites virales B et C, les infections à VIH, les infections à virus Epstein-Barr. Les profils oligoclonaux sont fréquents chez les patients infectés par le VIH. (81)(82)

La recherche des profils oligoclonaux peut être aussi utile chez les patients greffés et traités par immunosuppresseurs.

Dans ce contexte, la survenue d'un syndrome lymphoprolifératif peut être précocement dépistée, en particulier par l'émergence d'une Ig monoclonale nettement prépondérante dans un contexte de profil oligoclonal post-greffe.

Ce constat permet au clinicien de diminuer le traitement immunosuppresseur et d'instaurer en complément un traitement antiviral. Cet ajustement du traitement va permettre de résorber le syndrome lymphoprolifératif qui est réversible dans ce cas particulier pris à un stade précoce. (83)

La survenue d'un syndrome lymphoprolifératif peut être décelée précocement par la détection et la surveillance régulière de l'évolution d'un aspect oligoclonal des gammaglobulines. (84)

3. Immunoglobuline monoclonale

Devant cette anomalie, le laboratoire doit effectuer un typage du composant monoclonal par immunofixation. La découverte d'un pic monoclonal peut mener à plusieurs situations cliniques:

- Gammapathie maligne : o Myélome (IgG, IgA),
 - Maladie de Waldenström (IgM),
 - Autres syndromes lymphoprolifératifs : Lymphomes, LLC
- Gammapathies monoclonales réactionnelles ou secondaires : o Maladies auto-immunes :
Lupus érythémateux systémique, syndrome de Gougerot-Sjögren...
 - Infections virales (VIH, VHB, VHC, EBV, CMV), bactériennes (salmonelles, leptospires) ou parasitaires (paludisme, toxoplasmose)
 - Immunodépression post transplantation
 - Cirrhose, hépatopathie (IgA)
- Gammapathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI).

I.2.5- Pathologies diagnostiquées par l'électrophorèse des protéines sériques

Nous allons à présent nous intéresser aux différentes pathologies pour lesquelles la réalisation d'une électrophorèse sérique est utile dans la démarche diagnostique :

- Les pathologies responsables d'hypogammaglobulinémie :

- Constitutionnelles
- Acquisées : dans le cadre d'un déficit immunitaire B secondaire à une hémopathie (Myélome, LLC, Lymphome) ou dans les suites d'un traitement (chimiothérapie, immunosuppresseurs, radiothérapie)

- Les gammopathies monoclonales.

Nous allons extraire de chacune de ces situations les arguments cliniques ou biologiques qui pourraient amener à réaliser une électrophorèse.

La découverte fortuite d'arguments en faveur d'une hépatopathie, un syndrome inflammatoire ou un syndrome néphrotique au décours de la réalisation d'une électrophorèse des protéines n'est pas rare. Néanmoins, ces diagnostics sont en pratique effectués à l'aide d'autres examens biologiques de routine (bilan hépatique, fonction rénale et examens urinaires, VS/CRP).

I.2.5.1-Hypogammaglobulinémies

1. Hypogammaglobulinémies constitutionnelles

Nous ne traiterons pas des agammaglobulinémies car diagnostiquées dès la naissance à la suite d'infections sévères récidivantes.

L'hypogammaglobulinémie constitutionnelle la plus fréquente est le Déficit Immunitaire Commun Variable (DICV) (10,11)

Il s'agit du déficit immunitaire symptomatique le plus fréquent avec une prévalence de 1 cas pour 30 000 habitants.

Les patients ont un taux d'IgG < 5g/L qui peut associer à un déficit complet d'IgA et à une baisse du taux d'IgM. Ces déficits semblent s'aggraver avec l'âge, le diagnostic étant fait en général entre 20 et 40 ans. Le Sex Ratio est équilibré.

Il s'agit d'un syndrome hétérogène, associant des manifestations cliniques variables :

- Infections récidivantes (95% des patients)

Elles sont le plus souvent bactériennes avec une prédominance pour les voies aériennes supérieures (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b*). Des infections digestives atypiques (*Giardia intestinalis*, *Campylobacter*sp...) doivent également faire

évoquer ce diagnostic. De manière générale, le caractère récidivant ou sévère des infections chez un adulte jeune doit faire évoquer le DICV.

- Syndrome lymphoprolifératif (30% des cas) le plus souvent bénin

Il peut s'agir de l'hyperplasie folliculaire lymphoïde (hypertrophie ganglionnaire ou splénique modérée persistante poussant le médecin à faire réaliser une analyse histologique) ou de granulomatose localisée « sarcoid-like » (la localisation des granulomes peut être multiple : ganglions, rate, peau, tube digestif...).

- Maladies auto-immunes associées (30%)

Il peut s'agir de maladies auto-immunes d'organe (vitiligo, Hashimoto...) ou de cytopénies auto-immunes (purpura thrombopénique, anémie hémolytique...)

- Atteinte digestive et hépatique aux mécanismes variés

Chez ces patients, il peut exister des diarrhées infectieuses, des entéropathies avec atrophie villositaire, une hypertension portale dans le cadre d'une hyperplasie nodulaire régénérative...

Dans la majorité des cas, il s'agit de formes sporadiques, néanmoins on retrouve une forme familiale dans 20 à 25% des cas.

La prise en charge de cette pathologie est pluridisciplinaire et comprend une substitution en immunoglobulines, une antibiothérapie adaptée lors des épisodes infectieux et parfois le recours aux corticoïdes ou immunosuppresseurs.

2. Autres hypogammaglobulinémies

Une hypogammaglobulinémie non constitutionnelle doit être évoquée devant un tableau d'infections sévères et/ou récidivantes dans des circonstances particulières :

- Déficit immunitaire B secondaire de type lymphoprolifératif (LLC, Lymphome) ou myélome.

Nous y reviendrons au chapitre suivant.

- Prises de traitements spécifiques : corticoïdes, immunosuppresseurs, chimiothérapies ou radiothérapie.

- Pertes rénales, digestives ou cutanées excessives, malnutrition sévère.

1.2.5.2- Gammopathies monoclonales

Elles sont la conséquence de la prolifération excessive et incontrôlée d'un clone unique de lymphocytes B (7,12). La clonalité sera précisée par l'immunofixation.

Elle est constituée soit d'une immunoglobuline complète (avec une chaîne lourde d'une seule classe et une chaîne légère d'un seul type) soit de chaînes légères isolées d'un seul type, soit beaucoup plus rarement de fragments de chaînes lourdes d'une seule classe.

La figure 5 résume les différentes fractions d'une électrophorèse des protéines plasmatiques (Annexe VII)

I.2.6-Profiles protéiques ciblés

Les profils protéiques ciblés sont composés d'un nombre plus restreint de protéines et explorent un domaine physiopathologique précis :

I.2.6.1-Profil protéique inflammatoire

La réaction inflammatoire aiguë est caractérisée par la synthèse hépatique de protéines de l'inflammation appelées aussi « APR » (acute phase reactants). Ce sont l' α 1-antitrypsine, l' α 1-antichymotrypsine, l'orosomucoïde (ou α 1-glycoprotéine acide), qui sont des α 1-globulines, l'haptoglobine et la céruléoplasmine qui sont des α 2-globulines, la protéine C-réactive et le fibrinogène qui sont des β -globulines. (Tableau 5) (70)

Tableau 5. Les principales modifications biologiques au cours des syndromes inflammatoires

	Mécanisme1	Mécanisme2	Concentration résultante
Transferrine	Inflammation \searrow	Carence martiale \nearrow	Transferrine normale
Haptoglobine	Inflammation \nearrow	Hémolyse IV \searrow	Haptoglobine normale
Orosomucoïde	Inflammation \nearrow	Fuite urinaire \searrow	Orosomucoïde normale
Fibrinogène	Inflammation \nearrow	Fibrinolyse \searrow	Fibrinogène normal
C3	Inflammation \nearrow	Activation C3 \searrow	C3 normal
CRP	Inflammation \nearrow	Hypercatabolisme (LES) \searrow	CRP normale

Le marqueur idéal de l'inflammation n'existant pas, il a semblé souhaitable de définir une association de plusieurs marqueurs répondant à différents critères :

- dépendance exclusive de la réaction inflammatoire ;
- indépendance de l'étiologie clinique de l'inflammation (infections, nécroses, tumeurs, traumatismes, maladies immunitaires) ;
- cinétique rapide de l'évolution ;
- variation significative au cours d'une réaction inflammatoire modérée.

L'association retenue comprend une protéine à cinétique rapide (CRP) et une protéine à cinétique lente (orosomucoïde).

Ce profil protéique inflammatoire permet de diagnostiquer, d'authentifier et de dater le syndrome inflammatoire: en effet, la CRP, synthétisée par le foie dès la 6^e heure du processus inflammatoire, atteint sa concentration maximale de 24 heures. L'orosomucoïde

est décalée d'environ 24 heures par rapport à la CRP. La CRP se normalise la première à J + 4, avant l'orosomucoïde à J + 9.

La demi-vie de la CRP étant très courte, sa diminution permet de juger de l'efficacité d'un traitement antibiotique et/ou anti-inflammatoire. La normalisation de l'orosomucoïde constitue un élément de guérison.

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatocellulaire, l'inflammation peut être plus difficile à diagnostiquer, car la CRP peut être la seule protéine à augmenter (tableau 6).(70)

Tableau 6. Profil protéique inflammatoire : Orientation diagnostique

CRP	Orosomucoïde	Orientation diagnostique
+++	++	Réaction inflammatoire débutante
+++	+++	Réaction inflammatoire aiguë
+	+ à ++	Réaction inflammatoire chronique
±	+	Réaction inflammatoire régressive

1.2.6.2-Profil protéique immunitaire

Il est représenté par le dosage simultané des immunoglobulines G, A et M dans le sérum.

L'étude du profil protéique immunitaire permet de mettre en évidence :

- les déficits immunitaires humoraux, dont les principaux sont :
 - les déficits isolés en immunoglobulines ; ainsi, le déficit isolé en IgA, le plus fréquent, touche 1/500 individus ;
 - l'agammaglobulinémie congénitale liée au sexe, ou maladie de Bruton ;
 - l'hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson, ou tardive de l'enfant jeune ;
 - l'hypogammaglobulinémie transitoire post virale (EBV, CMV, herpès) ;
 - les fuites digestives ou rénales (syndrome néphrotique) ;
 - les déficits iatrogènes (corticothérapie, immunosuppresseurs, D-pénicillamine, phénytoïne, sels d'or, radiothérapie).
- les augmentations des immunoglobulines :
 - augmentation polyclonale, affectant 1 à 3 classes d'immunoglobulines (hépatites auto-immunes ou virales, VIH, parasitoses, cirrhose, certains cancers, maladies systémiques)
 - des anomalies quantitatives peuvent évoquer une gammopathie monoclonale à caractériser par électrophorèse et immunofixation des protéines sériques. Ce profil peut être utilisé pour le suivi de ces pathologies (hémopathies malignes : LLC, maladies des chaînes légères, lymphome). (70)

I.2.6.3-Profil protéique hémolytique

Il est représenté par le dosage de l'haptoglobine associé à celui d'une protéine de l'inflammation (orosomucoïde).

En l'absence d'inflammation, le diagnostic d'hémolyse est posé lorsque l'haptoglobine est inférieure à 50 % des a valeur médiane.

Dans un contexte inflammatoire, le taux d'haptoglobine peut être « faussement » normal (au lieu d'être abaissé) ; dans ce cas, l'hémolyse peut être affirmée lorsque l'écart entre l'haptoglobine et l'orosomucoïde, exprimées en pourcentages par rapport à la médiane, obéit à la règle suivante :

$$\text{HPT \%} < (\text{ORO \%} \times 1,3) - 150.$$

Ce profil permet d'explorer tous les états d'hémolyse :

- hémolyses intravasculaires entraînant une chute importante de l'haptoglobine ;
- hémolyses extravasculaires ou tissulaires n'entraînant une chute de l'haptoglobine que dans les formes sévères par association à une hémolyse intravasculaire;
- hémolyses interstitielles, à la fois intra- et extravasculaires. (70)

I.2.6.4-Profil protéique nutritionnel

La dénutrition est un état fréquemment observé dans les âges extrêmes de la vie (prématurés, vieillards), chez les malades hospitalisés et chez les brûlés.

Le profil protéique nutritionnel de base associe deux protéines de la nutrition (préalbumine et albumine) et une protéine de l'inflammation (orosomucoïde).

La préalbumine ou transthyréline, dont la demi-vie est de 2 jours, est sensible à tout changement nutritionnel et diminue rapidement en cas de dénutrition. Sa diminution est proportionnelle à l'importance de l'atteinte.

Cette protéine est préférée à la RBP dont la cinétique est proche, mais qui est influencée par l'état rénal.

L'albumine, dont la demi-vie est de 19 jours, diminue tardivement et reflète la chronicité et la sévérité de l'atteinte.

L'orosomucoïde permet de mettre en évidence une inflammation susceptible d'entraîner, en dehors de toute dénutrition, une diminution de la préalbumine et de l'albumine.

En effet, deux formes de malnutrition doivent être distinguées:

- la dénutrition « exogène », qui est une forme pure de malnutrition sans pathologie inflammatoire, causée par un défaut d'apport alimentaire exogène (carence d'apport chez les personnes âgées, malabsorption, anorexie mentale) ; dans cette situation, l'organismes

adapte en diminuant la synthèse hépatique des protéines nutritionnelles : albumine, transferrine, préalbumine, Retinol Binding Protein (RBP), somatomédine C ou IGF 1 ;

- la dénutrition « endogène », mécanisme connu dans les cancers, en chirurgie, en cas de brûlures étendues, dans les infections et maladies inflammatoires chroniques, dans lesquelles malnutrition et inflammation sont associées ; dans ce cas, l'augmentation des protéines de l'inflammation (protéine C réactive, orosomucoïde...), stimulées par les cytokines (IL6, TNF- α) se fait au détriment des protéines nutritionnelles (albumine, préalbumine, IGF-1).

Le profil protéique nutritionnel permet donc :

- de dépister des dénutritions débutantes ou infracliniques;
- d'apprécier l'importance et l'ancienneté de la dénutrition;
- de surveiller l'efficacité d'une réalimentation ;
- d'établir une valeur pronostique (la dénutrition accroît la morbidité et la mortalité de certaines pathologies).

Il est à noter que chez l'hémodialysé, la préalbumine et la RBP s'élèvent en raison de l'insuffisance glomérulaire, la chute de l'albumine restant dans ce contexte le seul signe de dénutrition. Par ailleurs, au cours de l'anorexie mentale de la jeune femme, l'hyperandrogénie fonctionnelle (aménorrhée) peut masquer la chute de la préalbumine.

Enfin, on observe une diminution des protéines nutritionnelles dans l'insuffisance hépatocellulaire ; cependant, l'élévation constante des IgA, IgM et/ou IgG dans les hépatopathies permet le diagnostic différentiel.

Pour évaluer le statut nutritionnel et inflammatoire, un index pronostique a été proposé par Ingenbleek, le PINI (Pronostic Inflammatory and Nutritional Index), regroupant deux protéines sensibles aux variations de l'état nutritionnel : l'albumine (ALB), la préalbumine (PAB), et deux protéines représentatives de l'inflammation : l'orosomucoïde (ORO) et la protéine C réactive (CRP) :

$$\text{PINI} = \text{ORO (mg/l)} \times \text{CRP (mg/l)} / \text{ALB (g/l)} \times \text{PAB (mg/l)}$$

L'interprétation de cet index est la suivante :

- ≤ 1 : patients non infectés et non dénutris ;
- 1 à 10 : risque de mortalité faible ;
- 11 à 20 : risque moyen ;
- 21 à 30 : risque majeur ;
- > 30 : Risque de mortalité important.

Cependant, l'interprétation du PINI est délicate en raison des variations importantes et rapides de la CRP. Le diagnostic de dénutrition ne doit pas être négligé, car la dénutrition accroît la morbidité et la mortalité ; or elle est particulièrement sous-estimée en milieu hospitalier. Sa prise en charge améliorera le pronostic de la maladie causale. (70)

II- PROBLÉMATIQUE

L'analyse et la validation des prescriptions constituent une des étapes du circuit du médicament à l'hôpital, Elle donne lieu à des interventions pharmaceutiques (IP), chacune de celle-ci pouvant être définie par toute action initiée par un pharmacien qui induit directement une modification de la prise en charge du patient. (85)

Pour des raisons culturelles, politiques et économiques cette activité reste encore peu développée en Algérie. Elle souffre donc d'un manque de lisibilité pour les médecins et les décideurs hospitaliers. Néanmoins, en s'appuyant sur des travaux conduits à l'étranger, des équipes de pharmaciens ont décidé d'y investir une partie de leur temps de travail. (55)(86)

De plus, compte tenu de l'hétérogénéité de la codification des problèmes médicamenteux détectés et des interventions réalisées, l'assemblage des données pour une analyse groupée est inenvisageable. Aussi, même si certaines catégories de problèmes médicamenteux identifiés se retrouvent d'un article à l'autre, il reste malaisé de dresser une cartographie des problèmes les plus fréquemment détectés. Cela constitue un obstacle à des propositions d'amélioration visant à sécuriser la prescription médicamenteuse applicables à l'ensemble des établissements hospitaliers.

La mise en place de nouveaux outils de standardisation, ainsi que la saisie sur un serveur informatisé (la base ACT-IP[®]), ont permis la réalisation d'études multicentriques à grande échelle. (87)

L'emploi de ces moyens offre la possibilité de mettre en lumière les problèmes médicamenteux récurrents. Cela constitue une étape indispensable à l'information et à la formation des prescripteurs pour ensuite entamer une démarche commune visant à définir des politiques de prévention et de correction des problèmes médicamenteux mis en évidence et ainsi contribuer à l'amélioration des pratiques professionnelles.

L'objectif assigné à ce projet de pharmacie clinique, était de développer les activités pharmaceutiques au sein des unités de soins en collaboration étroite avec médecins et infirmières avec notamment comme priorité l'analyse pharmacothérapeutique et la validation des prescriptions médicamenteuses. Quels que soient les services médicaux concernés, la mise en place de cette activité a fait l'objet d'une concertation préalable pour préciser le champ d'intervention du pharmacien et convenir d'un mode de communication connu par l'ensemble des acteurs. Ce champ d'intervention incluait le signalement d'un sous- ou d'un

surdosage, d'une interaction médicamenteuse, d'une incompatibilité physicochimique en cas de perfusion simultanée dans la même ligne de perfusion mais aussi un effet indésirable non suspect épar le médecin et de manière plus large toute intervention pouvant contribuer à un usage sûr du médicament ou conforme à diverses recommandations. Néanmoins, le travail pharmaceutique réalisé s'écartait nettement du champ de l'analyse de médication (medication review) qui consiste à réévaluer la thérapie chronique. (88)

Une des limites liée à ce sujet est que le choix de la présentation des problèmes médicamenteux les plus fréquemment signalés laisse dans l'ombre les autres interventions dont bon nombre ont été faites moins de dix fois par exemple. Certaines d'entre elles ont peut-être eu comme conséquences d'éviter un effet grave. La Prévention de la iatrogénie médicamenteuse, passe par la vigilance des professionnels de santé vis-à-vis du risque de iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée doit être maximale. Le pharmacien d'officine joue un rôle dans le repérage des situations à risque et le suivi des patients.

La suspicion de l'existence d'un effet indésirable, et afin d'éviter l'escalade médicamenteuse, la cause iatrogène doit être suspectée devant l'apparition d'un nouveau problème clinique sans cause évidente. Ce réflexe se développe et s'entretient en se posant les bonnes questions:

- Existe-t-il un événement intercurrent favorisant ?
- Les symptômes sont-ils évocateurs d'une iatrogénie ?

Les signes le plus fréquemment retrouvés dans la iatrogénie médicamenteuse de la personne âgée sont :

- Les chutes, les troubles de l'équilibre, les vertiges.
- La perte de conscience, la confusion, les troubles de la vigilance, cognitifs ou du comportement ;
- L'asthénie, l'altération de l'état général ;
- Les troubles digestifs, l'anorexie, la perte de poids et la déshydratation.
- La rétention et l'incontinence urinaire.
- Les modifications biologiques.

Le rôle du pharmacien ne doit pas s'arrêter au dépistage des patients âgés à risque de iatrogénie médicamenteuse. Lors de la dispensation d'une ordonnance, il doit respecter différentes étapes :

- **L'historique médicamenteux** : Le recueil d'un historique médicamenteux le plus à jour possible est une étape primordiale pour poursuivre la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse. L'existence du dossier pharmaceutique (DP) permet de constituer facilement et informatiquement la liste des médicaments délivrés, y compris les médicaments conseils.
 - **L'analyse de l'ordonnance** : L'analyse de l'ordonnance doit conduire à porter une attention particulière à différents points :
 - Rechercher l'existence de contre-indications : avec les comorbidités du patient (par exemple, les anticholinergiques sur un terrain uréthro-prostatique).
 - Déterminer un risque d'aggravation d'une pathologie sous-jacente par la délivrance d'un médicament (comme un AINS chez un patient hypertendu).
 - Examiner l'existence d'interactions médicamenteuses (inhibiteur de l'enzyme de conversion/sartan et AINS, par exemple) ou l'association de deux médicaments avec des effets identiques (telles deux benzodiazépines).
 - Étudier la présence de médicaments potentiellement inappropriés. La liste française de Laroche mentionne 36 critères et cinq situations cliniques (hypertrophie de la prostate et rétention urinaire, glaucome par fermeture de l'angle, incontinence urinaire, démence et constipation chronique) justifiant d'éviter certains médicaments. Elle propose une alternative à une situation médicamenteuse inappropriée.
- (32)(89)(90)(91)

D'autres pourraient être qualifiées de très spécialisées car effectuées après lecture de données primaires de la littérature. Elles sont donc conditionnées au travail de lecture de chaque praticien et à même d'expliquer la variabilité interindividuelle des interventions pharmaceutiques réalisées. Il est probable qu'il faille attendre leur intégration dans les bases d'information des agences de santé et leur diffusion à plus grande échelle pour que leur fréquence augmente.

Par ailleurs, il existe très certainement une variabilité interindividuelle au sujet de la capacité des pharmaciens praticiens hospitaliers ou assistants spécialistes, ainsi que les internes en pharmacie à détecter des problèmes médicamenteux. La détection d'un problème de surdosage d'hypnotique chez un sujet âgé, des modifications biologiques iatrogènes ou bien un surdosage en paracétamol chez un patient amaigri et dénutri ne pose guère de problème en pratique. En revanche, il est plus difficile par exemple d'estimer les risques associés à la prescription de plusieurs médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT suite à des modifications biologique et décider d'attirer ou non l'attention du prescripteur dépend alors des connaissances et de l'expérience des pharmaciens sur le sujet. (92)(93)(94)

On voit donc bien que la notion de performance dépende des référentiels (terme à prendre ici dans un sens très large) mais également des outils documentaires qui sont à la disposition du pharmacien et de la manière avec laquelle il les utilise.

À l'hôpital, l'analyse pharmacothérapeutique des prescriptions par un pharmacien conduit au signalement de nombreux problèmes liés au médicament. La mise en évidence des plus fréquents doit être portée à la connaissance des prescripteurs afin d'en discuter la pertinence et d'éviter les événements indésirables qui y sont rattachés. Cela doit conduire selon la nature du problème, soit à une révision concertée d'une politique de prescription, soit à faire évoluer la communication entre médecins, infirmiers et pharmacien, ou bien encore à modifier le système informatisé des prescriptions médicamenteuses. L'enregistrement systématique et l'analyse en continu des problèmes liés au médicament détectés par les pharmaciens apparaissent indispensables dans le cadre d'une politique institutionnelle de sécurisation de la thérapeutique médicamenteuse. Ces résultats peuvent aussi inviter à revoir le contenu des programmes de formation initiale et continue des professionnels de santé.

III- OBJECTIFS

L'objectif de ce travail est de présenter les problèmes médicamenteux les plus fréquemment détectés au cours de l'analyse pharmacothérapeutique et biologique des prescriptions par des médecins et pharmaciens en milieu hospitalier.

Le groupe d'étude s'est donc donné pour but de réaliser une étude à large échelle afin d'identifier les problèmes médicamenteux récurrents sur l'ensemble des établissements. Une fois identifiés, ces derniers pourraient faire l'objet d'une analyse conjointe avec les médecins, suivie de la définition d'une politique institutionnelle de prévention dans nos perspectives.

IV- PARTIE PRATIQUE

IV.1- Patients et Méthodes

II.1.1- Patients

Il s'agit d'une étude prospective conduite du 1er octobre 2019 au 30 Mai 2020, au niveau de l'unité d'immunologie de l'unité Hassiba Benbouali du CHU de Blida. Mille neuf cent soixante trois (1963) dossiers ont été colligés, répartis en 1862 patients avec un dossier complet, parmi les quels 567 patients n'avaient reçu aucun traitement. Ce travail a été mené en collaboration avec les différents services des Centre hospitaliers de Blida : CHU de Blida, CAC de Blida et l'EPH de Blida.

L'analyse de prescription est réalisée avec un rythme qui varie d'un service à l'autre à savoir mensuel pour les unités de long séjour, hebdomadaire pour les services de médecine, de médecine interne et les services de consultation à titre externe, et quotidien en unité d'hospitalisation de courte durée en hématologie.

Nous avons eu l'accès aux résultats biologiques, et nous avons pu consulter les dossiers médicaux des patients.

Lors de la détection d'un problème lié aux médicaments, l'intervention se fait soit directement auprès du clinicien, soit par un message écrit laissé dans le dossier de soins ou via l'environnement d'analyse de la prescription.

La nature des problèmes médicamenteux détectés ainsi que les solutions proposées ont été enregistrées par notre équipe hospitalière sur une base de données Excel, les données saisies ont été extraites, analysées puis traitées au moyen du logiciel Excel. Les avis pharmaceutiques émis ont été considérés comme acceptés s'ils ont été suivis d'une modification de la prescription dans les 48 heures qui ont suivi son émission. Une classification a été employée pour présenter les classes médicamenteuses les plus fréquemment employées (Voir partie théorique).

II.1.2- Méthodes :

A. Prélèvement et conservation des échantillons :

Les échantillons sanguins ont été prélevés sur tubes vacutainers par ponction veineuse, après décantation et centrifugation, ils ont été transférés sur tube sec et conservé à +4°C, le temps d'effectuer les différents examens immunologiques. Puis ils ont été aliquotés dans des eppendorfs de 5ml et conservé à -80°C.

Tous les patients ont bénéficié des examens immunologiques suivants :

- Le taux des protides totaux sériques.
- Électrophorèse des protéines sériques.
- Le dosage pondéral des protéines sériques.

Il faut savoir que :

- L'utilisation prolongée du garrot lors de prélèvement peut augmenter la concentration des protéines artificiellement dans le prélèvement par hémococoncentration.
- De préférence d'être à jeun avant le prélèvement, et il faut signaler d'éventuels traitements en cours car certains médicaments peuvent interférer avec certaines techniques de dosage des protéines dans le sang (antibiotiques et antiépileptiques).

La prise de certains médicaments peut faire augmenter la concentration de protéines telles que les stéroïdes anabolisants, les androgènes, l'hormone de croissance, la progestérone et l'insuline. La prise d'autres médicaments peut faire diminuer la concentration en protéines comme par exemple : les œstrogènes ou la pilule contraceptive. (95)(96)

B. Techniques analytiques

1. Dosage des protéines sériques

Le dosage de la protidémie a été réalisé chez tous les patients par technique colorimétrique de biuret de la firme Teco Diagnostics®

- Principe des techniques

Basée sur la présence de liaison peptidique, la réaction de Biuret est couramment utilisée pour le dosage des protéines. Le réactif de coloration utilisé est le réactif de Gornall, composé de sulfate de cuivre (coloration bleue de réactif due aux ions cuivriques Cu^{++}). En présence d'ions cuivriques, les liaisons peptidiques vont former des complexes stabilisés par des liaisons ioniques grâce à l'oxygène du carbonyle, et par des liaisons de coordination grâce à l'azote peptidique, d'où l'apparition de coloration violet pourpre. L'intensité de la coloration sera fonction du nombre de liaisons peptidiques par gramme de protéines, alors que le maximum d'absorption se situe entre 530-550 nm, il varie selon la nature de la protéine.

- **Protocole** : Suivant le prospectus du fabricant (Voir annexe IIX)

- Résultats

La protidémie normale chez l'adulte est de 62 à 85g/l.

- Limites du dosage de la protidémie

La réponse de l'albumine et des globines est variable au biuret selon la technique utilisée (cinétique ou point final). Cette différence est encore augmentée s'il existe un CM.

2. L'électrophorèse des protéines sériques sur gel d'agarose

- Principe

L'électrophorèse des protéines est le premier examen à réaliser dans le cadre d'un diagnostic immunologique d'un MM (14). Elle demeure un examen simple, peu onéreux actuellement totalement automatisé. Elle représente une analyse très utilisée en immunologie pour séparer les différentes fractions protéiques contenues dans un milieu complexe comme le sérum [15]. Elle vise à séparer en différentes fractions, sous l'influence d'un champ électrique et sur un support judicieusement choisi selon le contexte de la mise en œuvre de la technique, l'ensemble des protéines circulantes (16). De ce fait les protéines sériques sont séparées en fonction de leur mobilité électrophorétique dans un tampon alcalin de faible molarité, donc elles se déplacent dans un sens déterminé, qui dépend du pH de la solution étudiée et du pH isoélectrique des protéines (17)

- Technique sur gel d'agarose

L'électrophorèse sur gel d'agarose semi-automatisée était la technique utilisée dans notre unité. Elle permet la migration et la séparation des protéines sériques en tampon alcalin (pH = 9,2) sur un gel d'agarose. Les protéines séparées sont colorées par une solution d'amido schwarz. Cette technique était réalisée par l'automate **SAS-1plus** automate de migration et **SAS-2** automate de coloration, décoloration et séchage de la firme **HELENA Biosciences Europe**.

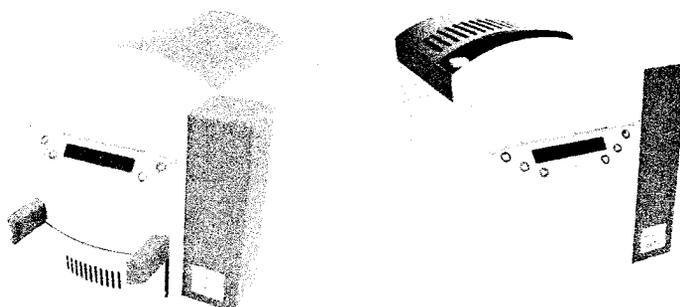


Figure 6. SAS-1plus et SAS-2

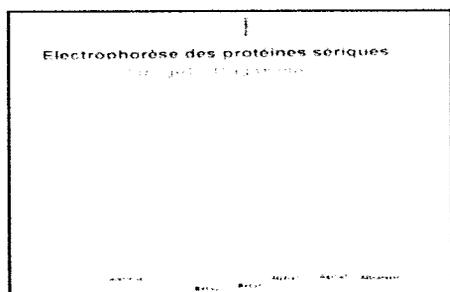
- **Protocole** : Suivant le prospectus du fabricant (Voir annexe IIX)

- Résultats

Le gel d'électrophorèse obtenu est ensuite analysé par le logiciel **Platinum**. Le logiciel Platinum peut être directement relié au système LIMS via une interface bidirectionnelle garantissant ainsi la sécurité des résultats du patient et des téléchargements de la liste de travail. De plus, le logiciel peut télécharger les résultats des données immunologiques externes directement à partir du système LIMS (Laboratory Information Management

System) afin de permettre une quantification rapide et précise des bandes identifiées. Les résultats de cet examen se présentent sous deux formes :

- Un graphique, résultat de l'intégration par sensitométrie de la bande électrophorétique ;
- Des valeurs chiffrées, pour chacune des fractions en pourcentage et en concentration g/l calculée à partir de la protidémie totale.



Fractions	Normes en%	Normes en g/l
Albumine	60-71	43 - 51
Alpha-1	1,4- 2,7	1 - 2
Alpha-2	7 - 11	5 - 8
Beta1	6 - 9	4 - 6
Beta2	2- 5	1- 4
Gamma	11,1-18,8	6 -12

Figure7. Protéinogramme normal

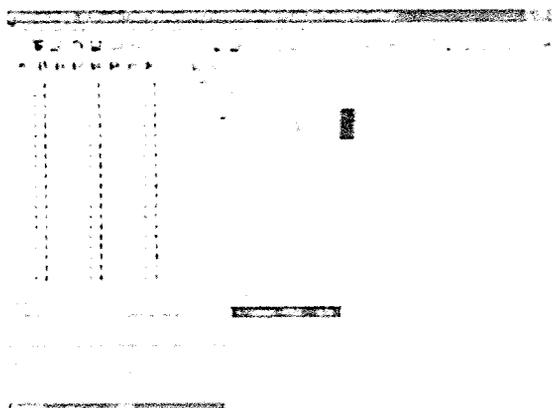


Figure 8. Configuration des résultats

3. Dosage pondéral des protéines sériques par turbidimétrie

- Principe

Le dosage est réalisé par automate SPA PLUS, la turbidimétrie est la mesure du degré de turbidité d'une suspension. Elle fait partie de la photométrie des milieux troubles. Elle est déterminée grâce à un système optique, en général un spectrophotomètre classique, qui mesure la diminution, due à l'absorbance, de l'intensité d'un rayon lumineux de longueur d'onde connue traversant la suspension. La turbidimétrie est utilisée en complément à la néphélométrie qui se base plutôt sur la diminution de l'intensité par diffusion de la lumière.

Le SPA PLUS® est un automate basé sur le principe de la turbidimétrie et tous les protocoles installés sur l'automate sont réalisés avec des réactifs développés par TBS. L'analyseur utilise une lampe halogène avec une grille de diffraction permettant le choix entre 12 longueurs d'ondes pour la mesure de la réaction. Il permet de réaliser des analyses au rythme théorique de 120 tests à l'heure. Une dilution automatique de 1/10e est programmée et selon le signal obtenu, l'automate repasse, si nécessaire, l'échantillon « pur » ou, en cas de « prozone », signal indiquant un possible excès d'antigène, dilué au 1/100^e. Ces dilutions automatiques préviennent la non-détection d'excès d'antigène. Des dilutions manuelles peuvent également être réalisées à la demande.

- **Protocole** : Suivant le prospectus du fabricant(Voir annexe IIX)
- **Résultats**

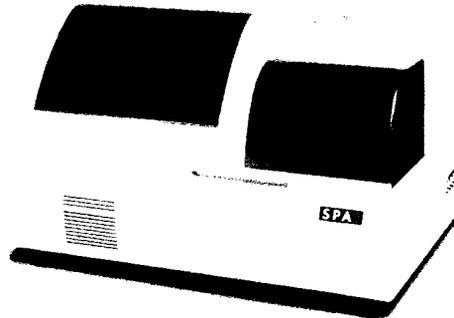


Figure9. Le SPAPLUS

4. Analyse statistique

Etude Statistique descriptive

Les moyennes, l'écart-type, la médiane ont été calculé par Excel.

Etude Statistique analytique

Dans le cadre de cette étude (cas/témoins), les fréquences ont été évaluées par le test Chi 2 avec correction de Yates, au risque $\alpha = 5\%$, en utilisant le logiciel COMPARE 2. Les valeurs de probabilité (p) inférieures à 0,05 sont considérées comme significatives.

La force de l'association est déterminée par le risque relatif (RR) ou Odds Ratio (OR) qui correspond au risque qu'un individu porteur de l'allèle en question développe la maladie par rapport à un individu n'exprimant pas cet allèle.

Vu la taille de notre échantillon, le RR est représenté par l'OR calculés pour les variables dont le p est significatif.

L'OR s'interprète de façon similaire au risque relatif :

- Un OR de 1 correspond à l'absence d'effet.
- Un OR < 1 correspond à un effet protecteur.
- Un OR > 1 correspond à un effet délétère ou risque.

Pour les données catégoriques, tous les calculs statistiques (le test exact de Fisher ou le test chi carré de Pearson) ont été effectués grâce aux logiciels: Excel, COMPARE 2 et graph Pad version 6.

IV.2- Résultats

Répartition démographique de la population d'étude

Cette étude a inclus 1862 patients ; il s'agit de 1248 (67%) hommes et 614 (33%) femmes soit un sex-ratio de 2F/1H.

L'âge moyen des patients au moment du recrutement est de 49,98ans \pm 21,30 [40 jours à 93 ans]. (Tableau 8)

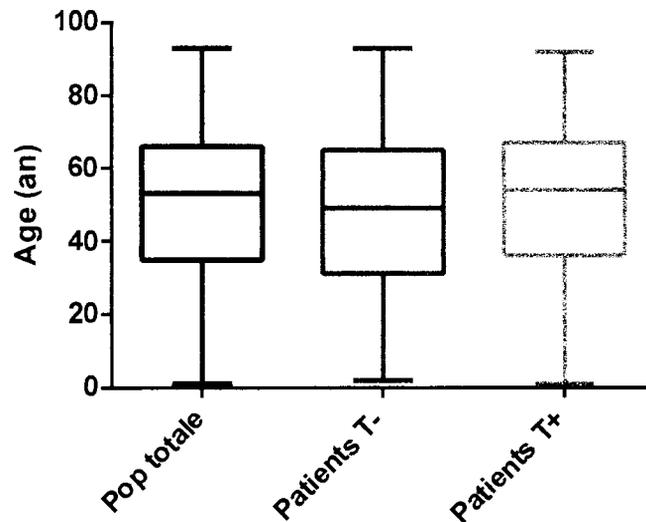


Figure 10. Répartition des patients en fonction de l'âge

T- : Patients sans traitement

T+ : Patients avec traitement

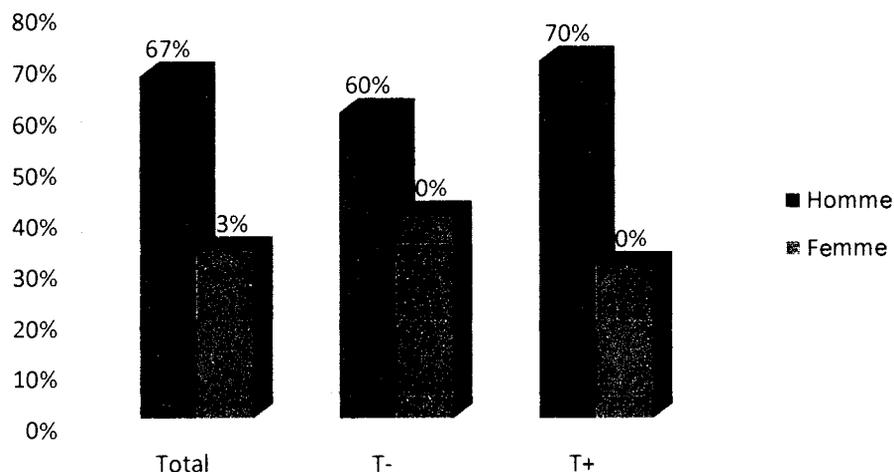


Figure 11. Répartition des patients en fonction du sexe

Répartition des patients en fonction des tranches d'âge

Comme indiqué dans le tableau 7 et la figure 12, les tranches d'âge les plus concernées sont comprises entre 50 et plus, soit 40% de nos patients.

Tableau 7. Répartition des patients en fonction des tranches d'âge

Tranches d'âge (An)	Population totale N = 1862	Population de patients sans traitement N = 567	Population de patients avec traitement N = 1295
< 1 an	20 (1%)	7(1%)	13(1%)
1 – 9	82 (4%)	30(5%)	52(4%)
10 – 19	58(3%)	20(4%)	38(3%)
20 – 29	118(6%)	40(7%)	78 (6%)
30 – 39	160(9%)	51(9%)	109 (8%)
40 – 49	204(11%)	64(11%)	140 (11%)
50 – 59	248(13%)	60(11%)	188 (15%)
60 – 69	238(13%)	56(10%)	182 (14%)
> 70	302(16%)	79(14%)	223 (17%)

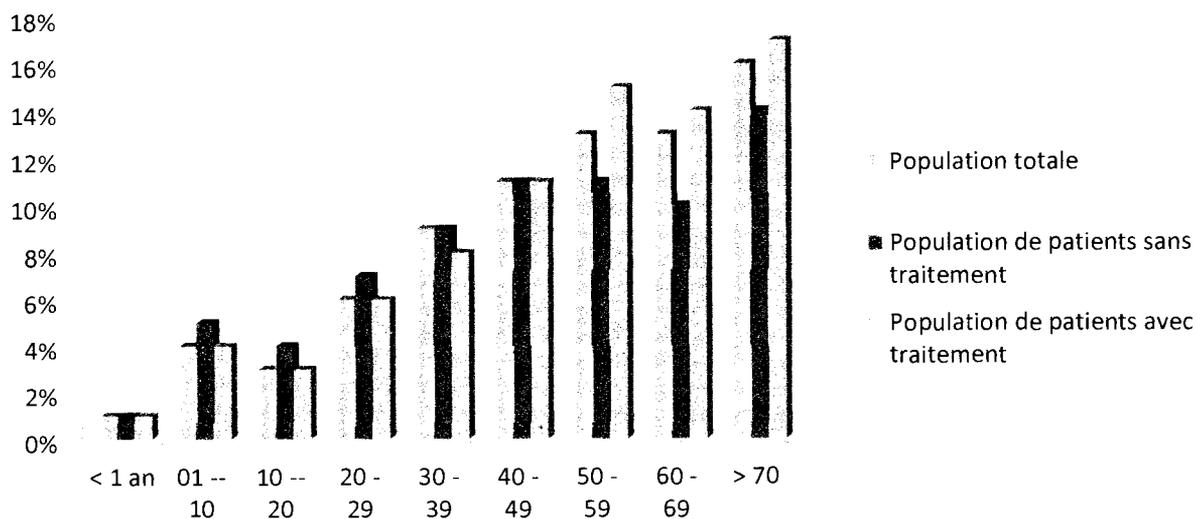


Figure 12. Répartition des patients en fonction des tranches d'âge

Les patients sont répartis en deux groupes, un groupe de patients qui n'ont pas reçu un traitement et un autre groupe sous traitement, les caractéristiques générales des patients sont résumées dans le tableau 8.

Tableau 8. Caractéristiques démographiques des patients.

	Population totale N = 1862	Population de patients sans traitement N = 567	Population de patients avec traitement N = 1295
Moyenne d'âge	49,98	47,69	50,91
Médiane	53	49	54
Écart type	21,30	21,41	21,03
Age extrême	40 jours – 93 ans	40 jours – 93 ans	7 mois – 92 ans
Sexe			
Homme	1248 (67%)	342 (60%)	906 (70%)
Femme	614 (33%)	225 (40%)	389 (30%)
Sex-Ratio	2F/1	1,5F/1	2,3F/1

Répartition des patients en fonction des services d'origine

La majorité de nos patients ont été recruté à partir des services de consultation externe (étatiques et privés). Alors que pour les patients hospitalisés, le recrutement a concerné les services d'hématologie. (Tableau 9)

Tableau 9. Répartition des patients en fonction des services d'origine

Services	Population totale N = 1862	Population de patients sans traitement N = 567	Population de patients avec traitement N = 1295
Consultation Externe	1292 (69%)	370 (65%)	922 (71%)
Hospitalisés			
Hématologie CAC	346 (19%)	125 (22%)	221 (17%)
Hématologie CHU	11 (0,6%)	4 (0,7%)	7 (0,5%)
Médecine Interne	6 (0,3%)	1 (0,1%)	5 (0,4)
CHU Pédiatrie	48 (3%)	14 (2%)	34 (3%)
Gynécologie	2 (0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,08%)
Neurologie	67 (4%)	38 (7%)	29 (2%)
Pneumologie	21 (1%)	4 (0,7%)	17 (1%)
Rhumatologie	66 (4%)	7 (1%)	59 (4%)

Répartition des patients en fonction des antécédents médicaux

Les antécédents à intérêt diagnostique de cas de complications iatrogènes les plus représentés par ordre de fréquence décroissant sont l'HTA chez 251 (13,48%) patients, et à un degré moindre le diabète chez 138 (7,41%) patients. Les autres manifestations comme les maladies allergiques, les maladies auto-immunes et les maladies hépatique, rénale et cardiaque représentent une fréquence inférieure à 3%. Les différents signes cliniques retrouvés sont représentés au Tableau 10

Tableau 10. Fréquences des antécédents médicaux en fonction de l'atteinte organique et de la prise médicamenteuses

	Population totale N = 1862	Population de patients sans traitement N = 567	Population de patients avec traitement N = 1295	P	OR	IC
Maladie Allergique	25 (1,3%)	9 (1,58%)	16 (1,23%)	0,698	/	/
Maladie infectieuse	19 (1%)	7 (1,23%)	12 (0,9%)	0,720	/	/
Maladie auto-inflammatoire	64 (3,43%)	11 (1,94%)	53 (4%)	0,027	2,16	9,3 – 27,7
Maladie auto-immune	17 (0,9%)	4 (0,7%)	13 (1%)	0,720	/	/
Maladie hépatique	5 (0,26%)	3 (0,5%)	2 (0,15%)	0,342	/	/
Maladie rénale	48 (2,57%)	4 (0,7%)	44 (3,4%)	0,001	/	/
Maladie cardiaque	21 (1,12%)	8 (1,41%)	13 (1%)	0,598	/	/
Maladie endocrinienne	40 (2,14%)	3 (0,5%)	37 (2,85%)	0,003	5,53	19,2 – 32,7
Maladie hématologique	51 (2,73%)	15	36 (2,77%)	0,993	/	/
Maladie neurologique	22 (1,18%)	8 (1,41%)	14 (1%)	0,709	/	/
Maladie tumorale	188 (10%)	55 (9,7%)	133 (10,27%)	0,770	/	/
Diabète	138 (7,41%)	7 (1,23%)	131 (10,11%)	10 ⁻¹¹	9	26 – 31,9
HTA	251 (13,48%)	23 (4%)	228 (17,60%)	10 ⁻¹⁵	5,05	23,7 – 30,83
Déficit immunitaire	6 (0,32%)	3 (0,5%)	3 (0,23%)	0,358	/	/

Répartition des patients en fonction des classes de médicaments prescrits

Les classes thérapeutiques les plus retrouvées chez les patients sous traitement par ordre décroissant sont les AINS, les antalgiques, médicaments oncologiques et les corticoïdes respectivement 38,45%, 37,6%, 14,28% et 8,33%.

Il est à noter, que dans 31,11% nos patients ont reçu une association antalgiques avec AINS. Le tableau 11 résume les fréquences de chaque classe thérapeutique prescrite chez le groupe de patients sous traitement, ainsi que les effets indésirables toxiques attendus et les principales variations du taux des protéines du profil sérique.

Tableau 11. Fréquence de la prise médicamenteuse en fonction de la classe thérapeutique

	Population de patients avec traitement N = 1295	Toxicité organiques attendues	Variations des protéines sériques attendues
AINS	498 (38,45%)	Toxicité rénale Syndrome hémorragique	PPS Sd néphrotique* Augmentation transferrine
ANTALGIQUE	489 (37,6%)	Toxicité hépatique	PPS Sd IHC*
Biothérapie	13 (1%)	Immunodépression	Hypogammaglobulinémie
CTC	108 (8,33%)	Systémique Immunodépression	/ Hypogammaglobulinémie
Immunosuppresseurs	34 (2,62%)	Immunodépression	Hypogammaglobulinémie
Antibiotique	102 (7,87%)	Symptomatologie allergique Toxicité rénale	/ PPS Sd néphrotique*
Anticoagulant	12 (0,92%)	Syndrome hémorragique	Augmentation transferrine
Anti-histaminique	5 (0,38%)	/	/
Chimiothérapie	185 (14,28%)	Toxicité hépatique Toxicité rénale Toxicité hématologique	PPS Sd IHC* PPS Sd néphrotique* Hypogammaglobulinémie
Fer	16 (1,23%)	/	Diminution de la transferrine
Hypoglycémiant	68 (5,25%)	/	/
Antihypertenseurs	94 (7,25%)	Toxicité rénale	PPS Sd néphrotique
Dialyse	27 (2,08%)	/	Hypo-protidémie
Association:			
AINS + ANTALGIQUE	403 (31,11%)		
AINS + AIS	6 (0,4%)		
AINS + Fer	1 (0,07%)		
ANTALGIQUE + CTC	1 (0,07%)		
HypoG + AntiHTA	50 (3,8%)		

* PPS Sd néphrotique:

- Augmentation des alpha2microglobulines et des IgM.
- Diminution des autres fractions protéiques.

* PPS Sd IHC:

- Augmentation des gammaglobulines: IgG, IgA et IgM
- Diminution des autres fractions protéiques.

Répartition des patients en fonction des résultats de l'électrophorèse des protéines sériques

L'aspect électrophorétique des protéines sériques es a été retrouvé normal chez 1033/1862 patients soit 55,47%. Le syndrome inflammatoire chronique a été retrouvé dans le sérum de 459 (24,64%) patients, le syndrome inflammatoire aigu chez 137 (7,35%) patients et le syndrome inflammatoire chronique évolutif chez 126 (7,76%) patients. (Tableau 12)

Il est a noté, que les fréquences élevées de la transferrine, de l'hypogammaglobulinémie étaient plus marquées chez les patients sous traitement que les patients sans traitement respectivement (8,26% vs 2,64% et 3,24% vs 1,41%)

Un seul cas de bisAlbuminémie iatrogène a été diagnostiqué chez les patients sous traitement (antibiothérapie).

Tableau 12. Répartition des patients selon les résultats de l'électrophorèse des protéines sériques.

	Population totale N = 1862	Population de patients sans traitement N = 567	Population de patients avec traitement N = 1295	p	OR	IC
TEN	1033 (55,47%)	376 (66,31%)	657 (50,73%)	$6,6 \cdot 10^{-10}$	0,52	17,2 – 29,3
SIA	137 (7,35%)	39 (6,87%)	98 (7,56%)	0,669	/	/
SIC	459 (24,65%)	110 (19,4%)	349 (26,94%)	$6,3 \cdot 10^{-4}$	1,53	6,8 – 18,2
SICE	126 (7,76%)	35 (6,17%)	91 (7,02%)	0,331	/	/
Hémolyse	7 (0,37%)	2 (0,35%)	5 (0,38%)	1,000	/	/
Hyperβglobuline	122 (6,55%)	15 (2,64%)	107 (8,26%)	10^{-5}	3,31	17,3 – 27,9
Hypogammaglobulinémie	50 (2,68%)	8 (1,41%)	42 (3,24%)	0,036	2,34	10,2 – 28,9
TE Sd Néphrotique	29 (1,55%)	7 (1,23%)	22 (1,69%)	0,588	/	/
TE Sd IHC	5 (0,26%)	2 (0,35%)	3 (0,23%)	1,000	/	/
Présence de CM	90 (4,83%)	5 (0,88%)	85 (6,56%)	$2,7 \cdot 10^{-7}$	7,90	24,1 - 31,7
BisAlbuminémie	1 (0,05%)	0	1 (0,07%)	1,000	/	/

TEN: Tracé électrophorétique normal

SIA: Syndrome inflammatoire aigu

SIC: Syndrome inflammatoire chronique

SICE: Syndrome inflammatoire chronique évolutif

TE Sd Néphrotique: Tracé électrophorétique en faveur d'un syndrome néphrotique

TE Sd IHC: Tracé électrophorétique en faveur d'un syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire

Présence de CM: Présence de composant monoclonal

Répartition des patients sous traitement en fonction des résultats de l'électrophorèse des protéines sériques et la classe thérapeutique prescrite

Pour rechercher une corrélation entre les deux paramètres, nous avons répartis les patients en plusieurs sous groupes, en fonction de la classe thérapeutique et les résultats de l'électrophorèse des protéines sériques. (Tableau 13)

Tableau 13. Répartition des patients sous traitement en fonction des résultats de l'électrophorèse des protéines sériques et la classe thérapeutique prescrite

	Population de patients avec traitement N = 1295	Antalgiques	AINS	CTC	ATB	Biothérapie	IS	Chimiothérapie	Dialyse	Fer	ATC	Association
TEN	657	274	246	66	25	4	12	0	15	8	5	366
SIA	98	28	25	9	10	0	1	23	1	1	2	41
SIC	349	140	132	26	53	5	17	35	5	3	2	181
SICE	91	35	37	6	8	2	2	12	2	1	4	48
Hémolyse	6	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperβglobuline	107	0	55	10	5	0	0	25	8	0	0	0
Hypogammaglobulinémie	42	1	1	15	2	0	10	5	1	1	0	6
TE Sd Néphrotique	22	0	0	9	2	0	2	2	3	0	0	12
TE Sd IHC	3	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3
Présence de CM	85	0	0	0	0	0	0	85	0	0	0	85
BisAlbuminémie	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

On note que les variations du profil protéique ne sont significatives que pour les taux des Beta-globulines et la prise des AINS, les hypogammaglobulinémies et la prise de certains médicaments comme les corticoïdes, les immunosuppresseurs, le syndrome d'insuffisance hépatocellulaire et la prise des antalgiques et des immunosuppresseurs. Le seul cas de bisAlbuminémie était associé à la prise d'une antibiothérapie.

IV.4- Discussion

Au terme de cette étude portant sur 1862 patients Algériens, la discussion portera sur les paramètres démographiques, cliniques, et immunochimiques.

Le pharmacien est bien souvent un acteur de santé de premier recours pour la personne âgée face à son traitement. Comprendre les principaux facteurs de risque de survenue des effets indésirables chez les seniors permet d'améliorer le bon usage des médicaments dans la population. D'une manière générale, les personnes âgées sont particulièrement exposées au risque de iatrogénie médicamenteuse par rapport aux sujets les plus jeunes, cette iatrogénie est en rapport avec l'augmentation de l'apparition des pathologies avec l'âge et par conséquent la prescription médicamenteuse. Les facteurs qui influencent cette iatrogénie sont d'une part la polypathologie surtout avec l'allongement de l'espérance de vie, le nombre de comorbidités augmente avec l'âge et participe au risque iatrogène. Les médicaments peuvent interférer avec certains états pathologiques, tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) avec l'insuffisance rénale. Parfois, ils peuvent décompenser une maladie existante, comme les anticholinergiques en cas de troubles cognitifs. Il est alors question d'interaction médicament-comorbidité (drug-disease interaction).

Et d'autre part, la polymédication qui correspond à l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou d'un nombre excessif de médicaments. Il n'existe pas de définition consensuelle sur la valeur seuil de cette polymédication. En revanche, il est certain que plus le nombre de médicaments est élevé, plus importants sont les risques d'interactions médicamenteuses (drug-drug interaction), responsables de la survenue de 15 à 20 % des effets indésirables. (32)

Un autre élément qui s'ajoute au risque de iatrogénie, La médication non prescrite constitue un facteur de risque, c'est l'automédication et le conseil pharmaceutique au comptoir participent, en effet, à amplifier cette polymédication.

Enfin, l'inobservance est un autre problème inhérent à la polymédication, source d'effets indésirables mais également d'inefficacité des traitements. (32)

Bien que les effets indésirables puissent survenir à tout âge, les sujets âgés sont en générale les plus touchés, dans notre population d'étude, l'âge moyen des patients au moment du recrutement est variable. La tranche d'âge la plus concernée est supérieure à 60 ans pour certains auteurs, tandis qu'elle est de $49,98\text{ans} \pm 21,30$ [40 jours à 93 ans] dans notre série. Par ailleurs, nous observons que l'âge moyen de nos patients avec traitement est plus élevé que celui des patients qui ne reçoivent de traitement au moment du recrutement ($50,91 \pm 21,03$ vs $47,69 \pm 21,41$).

L'adaptation des posologies au patient par le médecin et l'utilisation de formes galéniques adaptées (éviter les formes effervescentes compte tenu de leur teneur en sel chez un insuffisant cardiaque) font partie des mesures recommandées, et aussi l'utilisation des molécules puissantes chez les patients hospitalisés, nous obligent à renforcer les mesures de la vigilance. Il est recommandé chez les patients de:

- Éviter le changement de spécialités et la forme de la présentation des médicaments (modification de la marque des génériques).
- Évaluer l'observance du patient lors des renouvellements d'ordonnance, il est possible d'identifier les personnes qui ne suivent pas correctement leur prescription. Bien qu'il n'existe pas d'échelle validée pour évaluer la prise correcte d'un médicament chez les patients, toutefois on peut utiliser un score appelé le score de Morisky, et qui permet facilement d'identifier les obstacles à une bonne observance. À partir de l'identification des facteurs pouvant favoriser une mauvaise adhésion au traitement, le pharmacien est en mesure de proposer des pistes d'amélioration :
 - Expliquer la délivrance et toute modification du traitement ;
 - Écrire lisiblement les consignes sur les conditionnements et/ou sur l'ordonnance ;
 - Proposer l'usage d'un pilulier.
- Aborder le conseil pharmaceutique en y intégrant le réflexe iatrogène afin d'éviter l'ajout d'un nouveau médicament.
- Participer à la surveillance des traitements : interroger sur la tolérance aux médicaments, consulter ou vérifier la réalisation des examens biologiques de surveillance (*international normalized ratio*, fonction rénale, ionogramme sanguin...).
- Contacter le centre régional de pharmacovigilance en cas de suspicion d'un effet indésirable pour solliciter de l'aide ou le signaler. (91)(97)

Un autre point, le fait que la grande partie de nos patients avaient un âge supérieur à 45 ans, et avaient des pathologies chroniques, donc c'était des patients qui prenaient un traitement à long cours, cela a conduit la recherche médicale à développer un certain nombre de travaux pour essayer de cerner les enjeux de l'observance thérapeutique. Actuellement, on estime que plus de 80% des patients atteints de pathologie chronique ne suivent pas suffisamment leurs thérapeutiques sur les deux plans bénéfices/risques afin d'obtenir les bénéfices optimaux. En Europe, l'observance aux traitements serait inférieure à 70 %. (98)

D'ailleurs, ces problèmes d'observance relevés dans les maladies chroniques, telles que l'asthme, conduisent, à juste titre, de proposer, de nouvelles prises en charge qui

permettraient de renforcer l'observance des patients, afin de réduire la morbidité et la mortalité.(99)

Selon l'héritage anglo-saxon, l'observance thérapeutique se définit comme la capacité à prendre correctement son traitement, c'est-à-dire tel qu'il est prescrit par le médecin. Haynes la définit comme « le degré de respect ou d'écart entre les prescriptions et les pratiques du patient en terme de santé ».(100)

L'observance est donc un comportement, c'est-à-dire l'acte de suivre le traitement prescrit. Il s'agit de la partie visible, objectivable et mesurable de cette pratique de soin. Pour évaluer l'observance, il existe des méthodes directes et indirectes. Les premières se basent sur des critères médicaux objectifs tels que les marqueurs spécifiques pour chaque traitement et le dosage plasmique des médicaments et de certains éléments biologiques qui peuvent nous renseigner sur l'influence de la prise médicamenteuse sur l'organisme. Les deuxièmes correspondent plus à un recueil des déclarations des patients au moyen de questionnaires (en auto-évaluation ou hétéro-évaluation) ou d'entretiens semi-directifs. Il existe également dans les méthodes indirectes, la mesure de la qualité de vie, l'évaluation des symptômes, les techniques de comptage (piluliers, boîtiers équipés d'appareils électroniques de comptage). Chacune de ces méthodes permet d'évaluer dans des conditions plus ou moins bonnes l'observance des patients. Aujourd'hui, les méthodes directes sont souvent accompagnées de méthodes indirectes, notamment pour contrecarrer les différences métaboliques individuelles et pour rendre compte de ce que pense le sujet ou l'équipe soignante à propos de l'observance.(101)(102)(103)(104)

Pour résumer, l'observance est la dimension comportementale et mesurable d'une pratique de soin qui consiste à suivre la thérapeutique prescrite, ce qui englobe le traitement, mais aussi l'ensemble des régimes associés et les styles de vie. L'observance renvoie à une réalité plus médicale que le terme de compliance, qui correspond à une conformité à la prescription sans tenir compte du degré réel d'adhésion du patient.

Dans le cadre de cette observance, il est recommandé de réaliser un accompagnement adapté du patient afin de réduire le risque de prise en charge inefficace de son programme thérapeutique, il convient de connaître ses représentations de sa maladie, de sa santé et de ses besoins éducatifs.

L'observance doit se faire dans un cadre de collaboration entre médecin prescripteur et pharmacien. D'où l'intérêt de connaître le médecin prescripteur et sa spécialité, afin de pouvoir confirmer les consignes mentionnées sur l'ordonnance, échanger les recommandations, ainsi que de renforcer le réseau de la pharmacovigilance.

Dans notre étude, la population provenait principalement des services et des cabinets de consultation externe 1292 soit 69%, suivi des services d'hématologie (CHU et CAC) pour 357 patients soit 19,06%.

Il est à noter que les patients hospitalisés bénéficient d'un bon suivi de la prise médicamenteuse, surtout que les soins sont effectués par une équipe d'infirmiers qualifiée, contre une prise thérapeutique qui dépend de l'état psychoaffectif et intellectuel de patients qui prennent leurs médicaments sur une ordonnance à domicile, ce qui nous pousse à améliorer la qualité de l'observance avec les patients, à travers l'éducation thérapeutique des malades à différents niveaux: Modalité de la prise du médicament (ordre et posologie), ainsi que la surveillance de l'amélioration clinique (efficacité) et l'apparition d'effets indésirables.

Plusieurs études ont montré que la présence de comorbidité pouvait être un paramètre permettant de prédire l'apparition liées aux effets indésirables médicamenteux pour les patients âgés. Dans la littérature, les antécédents des patients inclus dans les études sont prédominés par les pathologies cardiovasculaires, ce qui corrobore avec les données de notre études, puisque 251 (13,48%) de nos patients avaient une HTA et 138 (7,41%) avaient un diabète. ce qui suggère que nos patients inclus sont polymédiqués.

Là, le risque d'avoir un effet indésirable estimé augmente, et passe de 10% lorsqu'une seule molécule est utilisée à 75% chez les patients polymédiqués (plus de 5 traitements). Le paramètre de la polymédication comme facteur de risque des hospitalisations dues à des effets indésirables médicamenteux est largement admis. Pour Onder et al. Le risque d'hospitalisation pour effet indésirable médicamenteux augmente de 24% à chaque molécule ajoutée. (105)(106)(107)

L'étude de Parameswaran Nair et al. Souligne que d'autres facteurs peuvent prédire les hospitalisations dues aux effets indésirables médicamenteux chez les sujets âgés. Parmi eux, la modification de paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques a été retrouvée. L'état nutritionnel joue une part importante bien que ce paramètre n'ait pas été retrouvé dans la littérature comme facteur de risque. En effet, lors d'épisodes de dénutrition, le taux en protéines plasmatiques étant diminué, des surdosages de médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques peuvent avoir lieu. Notre population était dénutrie à 38% et malheureusement ce paramètre n'a pas été retrouvé dans 37% des cas. La fixation des médicaments aux protéines plasmatiques peut également intervenir dans les processus d'interactions médicamenteuses. L'impact de l'altération de la fonction rénale sur l'iatrogénie médicamenteuse est largement décrite dans la littérature. Il a été montré que l'atteinte de la fonction rénale est un facteur de risque prédictif de la survenue d'effets indésirables médicamenteux multipliant par deux le risque d'hospitalisations dues aux effets indésirables

médicamenteux. La relation entre les deux paramètres est largement documentée dans la littérature. L'étude prospective multicentrique de Leendertse et al. a montré que l'altération de la fonction rénale est le paramètre majeur de l'hospitalisation due à des effets indésirables médicamenteux évitables. (108)(109)(110)(111)

Rappelons que dans les situations où plusieurs médicaments sont impliqués dans un effet indésirable, nous avons retenu comme score d'évitabilité celui ayant le plus de force.

Dans notre études, les classes thérapeutiques les plus retrouvées chez les patients sous traitement par ordre décroissant sont les AINS, les antalgiques, médicaments oncologiques et les corticoïdes respectivement 38,45%, 37,6%, 14,28% et 8,33%.

Il est a noté, que dans 31,11% nos patients ont reçu une association antalgiques avec AINS. La prescription médicamenteuse reste un acte qui implique des connaissances concernant la molécule et ses effets secondaires, d'après la liste des médicaments enregistrés chez nos patients, les principaux risques sont en rapport avec:

- L'induction d'un syndrome néphrotique, qui se manifeste sur le plan biologique par une fuite protéique associée une augmentation de l'haptoglobine et des immunoglobulines de classe M.
- L'induction d'un syndrome hémorragique qui se manifeste sur le plan biologique à long terme par une augmentation de la transferrine.
- L'induction d'une hépatite médicamenteuse qui peut évoluer vers un syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire qui se manifeste sur le plan biologique par un effondrement des protéines synthétisées par le foie et une augmentation du taux des immunoglobulines de classe G, A et M.
- L'induction d'un état de déficit immunitaire secondaire qui se manifeste sur le plan biologique par une hypogammaglobulinémie et une leucopénie.
- L'induction d'un syndrome d'hémolyse qui se manifeste sur le plan biologique par une diminution voir effondrement de l'haptoglobine

Le nombre des médicaments pris par les malades est un facteur majeur, en partie expliqué par les interactions médicamenteuses, avec une augmentation très importante des accidents au-delà de 4 médicaments, ce qui est confirmé par plusieurs études.

L'aspect électrophorétique des protéines sériques es a été retrouvé normal chez 1033/1862 patients soit 55,47%. Le syndrome inflammatoire chronique a été retrouvé dans le sérum de 459 (24,64%) patients, le syndrome inflammatoire aigu chez 137 (7,35%) patients et le syndrome inflammatoire chronique évolutif chez 126 (7,76%) patients. On a noté, que les

fréquences élevées de la transferrine, de l'hypogammaglobulinémie étaient plus marquées chez les patients sous traitement que les patients sans traitement respectivement (8,26% vs 2,64% et 3,24% vs 1,41%) un seul cas de bisAlbuminémie iatrogène a été diagnostiqué chez les patients sous traitement (antibiothérapie). Et le syndrome d'hémolyse était noté chez 5/1295 patients sous traitement (soit 0,38%) contre 2/567 patients sans traitement (soit 0,35%).

Les manifestations clinico-biologiques des EIM est souvent atypiques et trompeuses. Le diagnostic d'EIM est donc souvent un diagnostic difficile, parmi les plus délicats de la médecine. Il faut donc penser systématiquement à une cause iatrogène ("réflexe iatrogène") devant tout symptôme nouveau et a fortiori inattendu et/ou grave chez tout malade traité, y compris par automédication, notamment s'il s'agit d'un malade à risques et/ou d'une personne âgée, lorsque le médicament prescrit est connu pour induire de fréquents EIM, surtout lorsque le malade prend de nombreux médicaments.

Parmi les accidents graves, mettant en jeu la vie du patient, provoquant ou prolongeant une hospitalisation et/ou l'exposant à des séquelles, citons à titre d'exemples, les hémorragies digestives ou intracérébrales, le choc anaphylactique et le syndrome de Lyell, les colites pseudomembraneuses, les troubles du rythme ou de la conduction cardiaque, les troubles hydro électrolytiques, l'insuffisance rénale aiguë, l'insuffisance hépatique et les leucopénies et/ou thrombopénies...

Pour rechercher une corrélation entre les deux paramètres, nous avons répartis les patients en plusieurs sous groupes, en fonction de la classe thérapeutique et les résultats de l'électrophorèse des protéines sériques, la corrélation entre ces deux paramètres a montré une association entre l'augmentation de la transferrine (β globuline) et la prise des AINS et à un degré moindre avec la chimiothérapie, ce qui est peut être expliquer par la survenue de syndromes hémorragiques occultes et chroniques induisant l'augmentation de la demande des éléments indispensables pour l'hématopoïèse comme le fer transporté principalement par la transferrine, de même que la chimiothérapie qui engendre des syndromes de malabsorption par irritation de la muqueuse intestinale, ce qui active les mécanismes qui augmente le taux de récupération de fer au niveau intestinal.

On a noté dans notre étude une association entre l'atteinte rénale et la prise des AINS, 9/22 patients souffrant d'une atteinte rénale ont pris des AINS.

On a noté aussi une association entre l'hypogammaglobulinémie et la prise des CTC et les immunosuppresseurs, une hypogammaglobulinémie justifié par les mécanismes d'action de ces deux molécules, qui agissent sur les cellules responsables de la production des immunoglobulines.

Enfin, dans la littérature, il y a une forte association entre l'apparition de la bisAlbuminémie et la prise des antibiotiques, le seul cas dans notre série de bisAlbuminémie était associé à une prise d'antibiotique.

Difficultés rencontrées

Tout au long de ce travail, plusieurs difficultés ont été rencontrées.

La première difficulté était les fiches de renseignements remplis d'une manière incomplète, nom propre, posologie et écriture illisible.

Durant nos recherches bibliographiques aussi, il est arrivé très fréquemment que nous ne trouvions pas d'informations traitant d'éventuelles influences de la prise médicamenteuse sur le profil électrophorétique sérique, de même que les interactions entre certains médicaments ou d'une absence d'interaction. Parfois, il s'avérait également qu'une seule étude, ou deux, traitait du sujet qui intéressait une partie de notre travail. Or, nous aurions parfois aimé avoir davantage de données en notre possession afin de pouvoir croiser ces dernières.

Toutefois, tout pousse à croire que davantage d'informations seront disponibles à l'avenir. En effet, un intérêt croissant est porté sur ce sujet depuis plusieurs années maintenant, concernant l'identification des effets indésirables clinico-biologiques de la prise médicamenteuse.

C'est dans ce contexte que, la FDA et l'EMA ont publié tour à tour des recommandations, destinées aux industriels et aux cliniciens et pharmaciens, traitant, en partie ou totalement, de la façon de réaliser des études sur les effets indésirables des médicaments à court, à moyen et à long terme dans le cadre de la pharmacovigilance.

L'EMA recommande ainsi que ces évaluations soient réalisées dès que possible lors des phases de développement des médicaments et après la mise sur le marché, à travers l'évaluation des effets des principes actifs qui sont sortis depuis sur le marché et les nouveaux à venir, les éventuelles effets indésirables sont davantage détectées ce qui enrichit l'ensemble des connaissances disponibles dans ce domaine.

Nous avons également déploré le fait de ne pouvoir estimer un seuil à ne pas dépasser à travers l'étude de l'impact de la posologie sur l'apparition des effets indésirables, surtout lorsqu'ils impliquaient un composant en particulier.

Des nouvelles études sont alors nécessaires afin d'éclaircir un point précis, mais souvent, l'évaluation cause à effet liées à l'estimation que les auteurs ont du résultat de balance bénéfique/risque sur la base de l'apparition de modifications biologiques après une prise médicamenteuse qui précèdent les signes cliniques ou qui se manifestent d'une manière asymptomatique pendant longtemps. Dans ce cas, l'expérience professionnelle de chacun

ainsi que sa personnalité sont susceptibles de faire pencher cette évaluation dans le bon sens.

Limites perçues

Compte tenu de la diversité et du nombre de médicaments présents sur le marché d'une part et le manque de toutes les informations d'autre part, nous avons dû borner notre sujet. Il ne s'agit donc pas d'une étude exhaustive traitant l'ensemble des médicaments disponibles en Algérie.

Par ailleurs, de nouvelles études sont menées chaque jour dans le domaine des drug-interactions. Certaines d'entre elles permettront certainement d'élucider le mécanisme impliqué dans des IAM aujourd'hui non compris. De même, il est possible que des seuils posologiques à ne pas dépasser soient fixés dans l'avenir ou d'éviter certaines interactions. Les conseils que nous dispensons actuellement afin de gérer certaines IAM peuvent également être amenés à changer en fonction de certaines avancées. Par exemple, si demain, l'impact du polymorphisme génétique du patient et ses conséquences sur la pharmacocinétique des médicaments prenaient une place plus importante au comptoir des officines, des conseils encore plus personnalisés concernant le moment de prise des médicaments pourraient aussi se développer.

Pour finir, une limite propre à notre sujet de travail c'est qu'il permet de conseiller le patient quant au moment de prise de son médicament mais n'offre pas la possibilité de le conseiller sur le moment de la journée au cours duquel il doit le prendre. Ainsi pour compléter son conseil, les travaux effectués dans le domaine de la chronobiologie et de la chronothérapie sont tout aussi importants et c'est la réunion de l'ensemble de ces connaissances qui permet de conseiller au mieux le patient quant au moment de prise de son médicament.

V- Conclusion

Le pharmacien est bien souvent un acteur de santé de premier recours pour la personne âgée face à son traitement. Comprendre les principaux facteurs de risque de survenue des effets indésirables chez les seniors permet d'améliorer le bon usage des médicaments dans la population. D'une manière générale, les personnes âgées sont particulièrement exposées au risque de iatrogénie médicamenteuse par rapport aux sujets les plus jeunes, cette iatrogénie est en rapport avec l'augmentation de l'apparition des pathologies avec l'âge et par conséquent la prescription médicamenteuse. Les facteurs qui influencent cette iatrogénie sont d'une part la polypathologie surtout avec l'allongement de l'espérance de vie, où le nombre de comorbidités augmente avec l'âge, d'une autre part l'automédication et le conseil pharmaceutique au comptoir participent, à amplifier la polymédication, un autre élément qui participe au risque iatrogène.

Enfin, l'inobservance est un autre problème inhérent à la polymédication, source d'effets indésirables mais également d'inefficacité des traitements.

À partir de l'identification des facteurs pouvant favoriser une mauvaise adhésion au traitement, le pharmacien est en mesure de proposer des pistes d'amélioration :

- Expliquer la délivrance et toute modification du traitement ;
- Écrire lisiblement les consignes sur les conditionnements et/ou sur l'ordonnance ;
- Proposer l'usage d'un pilulier.
- Aborder le conseil pharmaceutique en y intégrant le réflexe iatrogène afin d'éviter l'ajout d'un nouveau médicament.
- Participer à la surveillance des traitements : interroger sur la tolérance aux médicaments, consulter ou vérifier la réalisation des examens biologiques de surveillance (*international normalized ratio*, fonction rénale, ionogramme sanguin...).
- Contacter le centre régional de pharmacovigilance en cas de suspicion d'un effet indésirable pour solliciter de l'aide ou le signaler.

Un autre point, le fait que la grande partie de nos patients avaient un âge supérieur à 45 ans, et qu'ils avaient des pathologies chroniques, donc des patients avec des traitements à long cours, cela a conduit la recherche médicale à développer un certain nombre de travaux pour essayer de cerner les enjeux de l'observance thérapeutique.

L'aspect électrophorétique des protéines sériques a été retrouvé normal chez 1033/1862 patients soit 55,47%. Le syndrome inflammatoire chronique a été retrouvé dans le sérum de 459 (24,64%) patients, le syndrome inflammatoire aigu chez 137 (7,35%) patients et le syndrome inflammatoire chronique évolutif chez 126 (7,76%) patients. On a noté, que les fréquences élevées de la transferrine, de l'hypogammaglobulinémie étaient plus marquées

chez les patients sous traitement que les patients sans traitement respectivement (8,26% vs 2,64% et 3,24% vs 1,41%) et un seul cas de bisAlbuminémie iatrogène a été diagnostiqué chez les patients sous traitement (antibiothérapie). Et le syndrome d'hémolyse était noté chez 5/1295 patients sous traitement (soit 0,38%) contre 2/567 patients sans traitement (soit 0,35%)

Les manifestations clinico-biologiques des EIM sont souvent atypiques et trompeuses. Le diagnostic d'EIM est donc souvent un diagnostic difficile, parmi les plus délicats de la médecine.

La corrélation entre les classes thérapeutiques et les résultats de l'électrophorèse des protéines sériques a montré une association entre l'augmentation de la transferrine (β globuline) et la prise des AINS et à un degré moindre avec la chimiothérapie, ce qui est peut être expliquer par la survenue de syndromes hémorragiques occultes et chroniques induisant l'augmentation de la demande des éléments indispensables pour l'hématopoïèse comme le fer transporté principalement par la transferrine, de même que la chimiothérapie qui engendre des syndromes de malabsorption par irritation de la muqueuse intestinale, ce qui active les mécanismes qui augmente le taux de récupération de fer au niveau intestinal.

On a noté dans notre étude une association entre l'atteinte rénale et la prise des AINS, 9/22 patients souffrant d'une atteinte rénale ont pris des AINS.

On a noté aussi une association entre l'hypogammaglobulinémie et la prise des CTC et les immunosuppresseurs, une hypgammaglobulinémie justifié par les mécanismes d'action de ces deux molécules, qui agissent sur les cellules responsables de la production des immunoglobulines.

Enfin, dans la littérature, il y a une forte association entre l'apparition de la bisAlbuminémie et la prise des antibiotiques, le seul cas dans notre série de bisAlbuminémie était associé à une prise d'antibiotique.

La prise en charge éducative du patient s'avère beaucoup plus large que le simple cadre sanitaire. Ainsi, outre un travail d'équipe obligatoirement multiprofessionnel et interdisciplinaire, elle nécessite de faire preuve de créativité et d'ouverture d'esprit à la confrontation de différents points de vue, afin de modifier en tant que professionnel de santé, nos représentations de la maladie, de la santé et des besoins éducatifs des patients.

VI- Perspectives :

De nombreuses stratégies et activités peuvent être mises en œuvre pour améliorer la sécurité de la prise en charge médicamenteuse. Les résultats de notre travail suggèrent la place que pourrait prendre le pharmacien dans cet objectif d'amélioration notamment en ce qui concerne le respect des conditions d'administration des médicaments imposées par la forme galénique. Ils confirment, par l'intermédiaire des interventions réalisées, qu'il peut être un relais efficace à la diffusion et au rappel du contenu des lettres d'alerte et des recommandations pour la pratique clinique. Pour ce qui est du signalement des interactions médicamenteuses, les données de la littérature montrent que trop d'alertes tuent les alertes. (112)

Il convient donc de mettre en œuvre des mesures qui permettent d'en réduire le nombre pour retenir l'attention des prescripteurs sur celles qui sont signalées.

Ainsi, pour ce qui est des interactions médicamenteuses dues à l'inhibition de l'absorption au niveau du tube digestif d'un médicament par un autre, différentes solutions pourraient être envisagées pour en réduire la fréquence et ainsi les conséquences cliniques : la première pourrait consister à prescrire les sels de fer ou les ions divalents (Ca^{++} , Mg^{++}) à midi. Cela pourrait faire l'objet d'un paramétrage de l'outil de prescription informatisée.

Il pourrait aussi être convenu que cette question soit réglée par la définition d'une intervention directe des pharmaciens auprès du personnel infirmier pour définir avec ces derniers le schéma optimal de prise des médicaments, tout en veillant à ce que le prescripteur en soit informé. Il en est de même pour les formes orales à ne pas écraser. À l'avenir, les développements des programmes d'informatisation de la prescription devraient aussi contribuer à diminuer la fréquence des surdosages ou des contre-indications. (113)

Pour ce qui est des opportunités qui sont apparues générées par le système informatique, les données de la littérature indiquent qu'il convient de les enregistrer systématiquement puis d'en faire l'analyse en ce qui concerne les effets adverses potentiels. (114)

C'est le moyen pour l'institution qui finance cet outil d'inciter son éditeur à modifier les fonctionnalités du programme informatique identifiées comme source potentielle d'erreurs de prescription.

V- RÉFÉRENCES

(1)- <https://www.vocabulaire-medical.fr/>

(2)- L'HERMITTE, FRANCK. "Prévenir l'iatrogénie à l'officine". *Le Moniteur des Pharmacies*. 8 10 2011, 2900.

(3)-GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS Mbaye DIOP Pharmacien Praticien Hospitalier CHI Poissy-St-Germain mdiop@chi-poissy-st-germain.fr Le 06/02/2017.

(4)- *Les médicaments de contrefaçons et sous-standards : un danger de mort exceptionnel dans les pays industrialisés commun dans les pays en développement* Par Jacques PINEL (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil>).

(5)- *Médicaments biologiques biosimilaires au Canada : Fiche d'information Santé Canada* 2019-08-23.

----*Les médicaments biosimilaires Etat des lieux Septembre 2013* par Alexandre Moreau en collaboration avec Pierre Demolis (Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie), et Philippe Cavalié (Direction de la surveillance).

(6)- Professeur Jean Louis MONTASTRUC. *Lexique de pharmacologie Médicale*. Édition Septembre 2018.

(7)- Collin J. *Changement d'ordonnance. Mutations professionnelles, identité sociale et féminisation de la profession pharmaceutique au Québec, 1940-1980*. Montréal : Boréal, 1995, p. 120.

(8)- Collin J, Béliveau D. *Histoire de la pharmacie au Québec*. Montréal : Musée de la pharmacie du Québec, 1994, p. 278.

(9)-American College of Clinical Pharmacy. *Standards of Practice for Clinical Pharmacists*. *Pharmacotherapy* 2014; 34(8):794–797.

(10)- Colette Chapuis Cellier*, Christine Lombard, Isabelle Dimet, Marie-Nathalie Kolopp Sarda Laboratoire d'immunologie, Centre de Biologie Sud, Hospices Civils de Lyon, 165 chemin du grand Revoyet, 69495 Pierre-Bénite Cedex, France. *Auteur correspondant : colette.cellier@chu-lyon.fr (C. Chapuis Cellier).

(11)- *Les dénominations communes internationales (DCI)*. *La Revue Prescrire* de janvier 2016.

(12)- *Pharmacologie CLASSEMENT DES MEDICAMENTS*
Pharmacologie - Service de pharmacologie clinique (Ph. Lechat) 2006 – 2007.

(13)- Ferris P. *Biothérapies, l'homéo-turbo!* *Belle-Santé* 2007 ; 91 : 58-60.

- (14)- Hervé Watier. *Biothérapies, immunothérapies, thérapies ciblées, biomédicaments...De quoi faut-il parler ? médecine/sciences* 2014 ; 30 : 567-75.
- (15)- Schellkens H. *Editorial. Between clones and clinic. Biotherapy* 1988; 1: 3-5.
- (16)- Lauro R, Platania A, Liberatore C, et al. *Biochemical profile of essential arterial hypertension. Indications for a targeted therapy: experience with propranolol. Clin Ter* 1978; 85: 19-25.
- (17)- Gupta D, Naik S. *Immunomodulation by interleukin-2 receptor targeted therapy. Natl Med J India* 1994; 7: 67-70.
- (18)- Walsh JK, Mahowald MW. *Avoiding the blanket approach to insomnia. Targeted therapy for specific causes. Postgrad Med* 1991; 90: 211-4, 217-9, 223-4.
- (19)- Novell JR, Parbhoo SP, Dawson K, et al. *Targeted therapy for recurrent breast carcinoma with regional Lipiodol/epirubicin infusion. Lancet* 1990 ; 336 : 1383.
- (20)-LEEM ET Comité biotechnologies du LEEM. *Biomédicaments en France, état des lieux 2004*
- (21)-Steffen L. *Biomédicaments en France, état des lieux 2013.*
- (22)-Legrain Y (rapporteur). *Les biomédicaments : des opportunités à saisir pour l'industrie pharmaceutique. Rapport au Conseil économique, social et environnemental, juin 2009.*
- (23)-Chabannon C, Sabatier F, Rial-Sebag E, et al. *Les unités de thérapie cellulaire à l'épreuve de la réglementation sur les médicaments de thérapie innovante. Med Sci (Paris)* 2014 ; 5 : 576-83.
- (24)-Terme M, Pernot S, Marcheteau E, et al. *VEGFA-VEGFR pathway blockade inhibits tumor-induced regulatory T-cell proliferation in colorectal cancer. Cancer Res* 2013 ; 73 : 539-49.
- (25)-Pierre-Louis Toutain. *Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques : ce que tout praticien doit savoir. Pratique santé, 2012, 47, pp.414-417.*
- (26)-Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. *Drug interactions with lipid lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. Clin Pharmacol Ther* 2006 ; 80:565-81.
- (27)-Levêque D, Nivoix Y, Jehl F, Ubeaud-Séquier G, Herbrecht R. *Pharmacokinetic profile of the antifungal agent posaconazole. J Clin Pharmacol Pharmacoevidemiol* 2008 ; 1:29-38.
- (28)-Khaliq Y, Gallicano K, Venance S, Kravcik S, Cameron DW. *Effect of ketaconazole on ritonavir and saquinavir concentrations in plasma and cerebrospinal fluid from patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Pharmacol Ther* 2000 ; 68:637-46.
- (29)-Drayton J, Dickinson G, Rinaldi MG. *Co administration of rifampin and itraconazole leads to undetectable levels of serum itraconazole. Clin Infect Dis* 1995; 18:266.

- (30)-Merry C, BarryMG, Mulcahy F, Ryan M, Heavey J, Tjia JF, et al. Saquinavir pharmacokinetics alone and in combination with ritonavir in HIV-infected patients. *AIDS* 1997 ; 11 :F29-33.
- (31)-Cours Pharmacologie et thérapeutique : www.fiches-ide.com
- (32)-Marie-Laure LAROCHE et al. Introgénie médicamenteuse chez la personne âgée, comprendre et agir. *Actualités pharmaceutiques*. n° 571 décembre 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2017.09.023>.
- (33)-Zhao W, Fakhoury M, Maisin A et al. Pharmacogenetic determinant of the drug interaction between tacrolimus and omeprazole. *Ther Drug Monit* 2012; 34(6):739-41.
- (34)-Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000; 405(6788):857-65.
- (35)-Rodén DM. Principles in pharmacogenetics. *Epilepsia* 2001; 42(Suppl. 5):44-8.
- (36)-Jain KK. Challenges of drug discovery for personalized medicine. *Curr Opin Mol Ther* 2006 ; 8(6) :487-92.
- (37)-P. Lancia, T. Adam de Beaumais, V. Elie, É. Jacqz-Aigrain. La pharmacogénétique en quelques définitions. *La Lettre du Pharmacologue* • Vol. 29 - n° 1 - janvier-fevrier-mars 2015
- (38)- Merle L, Laroche ML, Dantoine T et al. Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. *Drugs Aging*. 2005; 22(5):375-92.
- (39)- ALLAIN H. Interactions médicamenteuses. Mise à jour du 07.12.1998.
- (40)- ALLAIN H, BENTUE-FERRER D. Interactions médicamenteuses : Principes et mécanismes. *Pharma : l'info pratique des pharmaciens d'officine* 2006 ; 13:55-58.
- (41)- AULAGNER G, CALOP J. *Incompatex 1998 : Guide des interactions médicamenteuses et des contre-indications*. 10ème édition. Paris : SEMP 1998. 1113p.
- (42)- (OMS , 1972)
- (43)--Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014 ; 69:420-37.
- (44)-Bensaid B, Hacard F, Rozières A, Bérard F, Nicolas JF. Hypersensibilités aux médicaments. *Rev Prat Med Gen* 2014 ; 28(927):632.
- (45)-Blayac JP, Haramburu F, Lerebours S, Vial T. Information du prescripteur et aide à la prescription : rôle des centres régionaux de pharmacovigilance.
- (46)-*Presse Med* 2000 ; 29:115-8.
- (47)- AXEL VILLANI, PASCAL DEMOLY, JEAN-FRANÇOIS NICOLAS. *LA REVUE DU PRATICIEN* Vol. 65. Septembre 2015
- (48)- Francke GN. Evolvement of "clinical pharmacy".1969.*Ann Pharmacother*.2007Jan; 41(1):122-8.

- (49)- Calop J, Allenet B, Brudieu E. Définition de la pharmacie clinique. Dans : Gimenez F, Calop J, Limat S, Fernandez C, rédacteurs. *Pharmacie Clinique et Thérapeutique*. 3e éd. Paris : (Elsevier-Masson ; 2008).
- (50)- WHO. *The Role of the Pharmacist in the Health-Care System - Preparing the Future Pharmacist: Curricular Development, Report of a Third WHO Consultative Group on the Role of the Pharmacist Vancouver, Canada, 27-29 August 1997*.
- (51)- Brode D.C., Benson R.A. *The Evolution of the clinical pharmacy concept*. *DrugIntell Clin Pharm* 10 : 506-510, 1976.
- (52)- Helper C.D, STRAND L.M – *Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care*. *Am J HospPharm* 47 : 533-543, 1990.
- (53)- Bates DW., Boyle DL., Vander Vliet MB., et al. *Relationship between medication errors and adverse drug events*. *J Gen Intern Med* 1995 ; 274(1) : 35-43.
- (54)- Conort O., Bedouch P., Juste M., et al. *Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique*. *J Pharm Clin* 2004; 23(3): 141-147.
- (55)- Hawkey CJ., Hodgson S., Norman A et al. *Effect of reactive pharmacy intervention on quality of hospital prescribing*. *BMJ* 1990; 300 (6730): 986-990.
- (56)- Lazarou J., Pomeranz BH, Corey PN. *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies*. *JAMA* 1998 ; 279 (15) : 1200-1205.
- (57)- Prot-Labarthe S., Lavoie A., Bourdon O., et al. *Etude pilote sur la mise en place de soins pharmaceutiques dans le service de pédiatrie générale d'un hôpital français. Collaboration et comparaison franco-québécoise*. *J Arc Ped* 2007 ; 14 : 345-53.
- (58)- *Thesaurus des interactions médicamenteuses. Mise à jour n03 avril 2006*. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. <http://www.afssaps.sante.fr> consulté le 4 janvier 2007.
- (59)- RämmeBremberg E. *An evaluation of pharmacist contribution to an oncology ward in Sweden hospital*. *J Oncol Pharm Practice*. 2006; 12(2): 75-81
- (60)- Guignon AM, Grain F, Allenet B, Brudieu E, Barjhoux C, Bosson J-L, et al. *Evaluation de l'impact clinique des opinions pharmaceutiques dans un service de médecine spécialisée*. *J Pharm Clin*. 27 Juillet 2001 ; 20(2) :118-23
- (61)- Benoit P, Mangerel K, Garreau I, Vonna P, Juste M. *Evaluation des moyens mis en œuvre et acceptation d'une présence pharmaceutique dans les services de soins*. *JPharm Clin*. 1 avril 2007 ; 26(2) :83-90
- (62)- Calop J. et Brion F. *Guide pédagogique des fonctions hospitalières de pharmacie clinique à l'usage des étudiants de cinquième année hospitalo-universitaire*. 2ème édition.

(63)-Comment revoir un traitement médicamenteux ? CAPP- INFO 2003 n025 Hôpitaux Universitaire de Genève.

(64)-Woronoff-Lemsi MC., Grall JY., Monier B., Bastianelli JP. Le médicament à l'hôpital. Rapport pour le Ministère de la Santé, de la Famille et des personnes handicapées 2003.

(65)-Bedouch P., Allenet B., Labarere J., et al Diffusion des opinions pharmaceutiques dans le cadre d'une activité de pharmacie clinique en unité de soins. *Thérapie* 2006 ; 60(5) : 515-522.

(66)-Beuzit K., Arnaud A, Rembliez C., Haas M., Perrault M-C. Study of prescription in geriatric institution. *J Pharm Clin* 2003 ; 22(1) : 18-22.

(67)-Guignon AM., Grain F., Allenet B., et al Evaluation de l'impact clinique des opinions pharmaceutiques dans un service de médecine spécialisée. *J Pharm Clin* 2001 ; 20(1) : 118-123.

(68)-Kausch C., Tan sean P., Boelle P-Y., et al. Impact économique et intégration d'un pharmacien clinicien dans un service de chirurgie digestive *Pharm Clin* 2005 ; 24(2) : 90-97.

(69)-Y. BOIRIE, B. BEAUFRÈRE. MÉTABOLISME PROTÉIQUE. *Cah.Nutr.Diét.* Volume 40, Issue 1, February 2005, Pages 53-64.

(70)-Bach-Ngohou K, Bettembourg A, Le Carrer D, Masson D, Denis M.Évaluationclinico-biologique de la dénutrition. *Ann Biol Clin* 2004 ; 62 : 395-403.

(71)-B. Lefrère et al. Les bisalbuminémies: à propos d'uncas *La Revue de médecine interne* 39 (2018) 950–954

(72)-Faviou E, Nounopoulos C, Dionyssiou-Asteriou A. Bisalbuminemia from a clinical chemist's viewpoint: a case report and review of the recent literature.*Minerva Med* 2006; 97:287–93.

(73)- Chapuis Cellier C, Lombard C, Dimet I, Kolopp-Sarda MN. L'électrophorèse des protéines sériques en biologie médicale : interférences et facteurs confondants.*RFL* 2018 ; 499:47–58.

(74)-Szymanowicz.A et Al. A proposal of ready-made interpretative comments applicable to serum protein electrophoresis. *Ann Biol Clin* 2006 ; 64 (4) : 367-80

(75)-Onread B, Faucompe JL, Hennache B. Difficultés d'interprétation de l'électrophorèse des protéines sériques: cas de la protéine C réactive.*Ann Biol Clin (Paris)* 1999; 57: 224-8.

(76)- Foray V, Chapuis-Cellier C. Apport du dosage des chaînes libres d'immunoglobulines dans le diagnostic et le suivi des gammopathies monoclonales à chaînes légères. *Imm Bio Spéc* 2005 ; 20 : 385-93.

(77)-Gay-Bellile C, Bengoufa D, Houze P, et al. Automated multicapillary electrophoresis for analysis of human serum proteines. *Clin Chem* 2003 ; 49 : 1909-15.

(78)-Bossuyt X, Marien G. *False-negative results in detection of monoclonal protein by capillary zone electrophoresis: a prospective study.* Clin Chem 2001 ; 47 : 1477-9.

(79)-Pontet F, Doche C, Bienvenu J. *Projet de recommandations pour l'étude des immunoglobulinopathies monoclonales au laboratoire.* Ann Biol Clin (Paris) 1997 ; 55 : 486-90.

(80)-Brouet C. *Pourquoi et comment suivre l'évolution des immunoglobulines monoclonales.* Journée de Biologie de Necker, février 2004.

(81)-Le Carrer D. *Immunofixation des protéines sériques: signification clinique des profils immunitaires oligoclonaux.* Rev Fr Lab 1994 ; 269 : 115-20.

(82)-Raphaël M. *Virus Epstein Barr et lymphomes.* Rev Fr Lab 1993 ; 250 : 35-8.

(83)-Sinclair D, Galloway E, Mac Kenzie S, et al. *Oligoclonal immunoglobulins in HIV infection.* Clin Chem 1989 ; 35 : 1669-71.

(84)-Starzi TE, Porter KA, Iwatsuki S, et al. *Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin steroid therapy.* Lancet 1984: 583-7.

(85)-Dooley MJ, Allen KM, Doecke CJ, Galbraith KJ, Taylor GR, Bright J, et al. *A prospective multicentre study of pharmacist-initiated changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospitals.* Br J Clin Pharmacol 2004 ; 57:513-21.

(86)-Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. *Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit.* JAMA 1999 ; 282:267-70.

(87)-Bedouch P, Charpiat B, Roubille R, Juste M, Rose FX, Escofier L, et al. *Documentation des interventions pharmaceutiques sur le site Internet de la Société franc, aise de pharmacie clinique : finalité, mode d'emploi et perspectives.* JPharm Clin 2007 ; 26:40-4.

(88)-Holland R, Desborough J, Goodyer L, Hall S, Wright D, Loke YK. *Does pharmacist led medication review help to reduce hospital admissions and deaths in older people. A systematic review and meta-analysis.* Br J Clin Pharmacol 2008; 65:303-16.

(89)- Beers MH. *Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update.* Arch Intern Med. 1997; 157(14):1531-6.

(90)-Laroche ML, Bouthier F, Merle L et al. *Médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées : une liste adaptée à la pratique médicale française.* Rev Med. Interne. 2009 ; 30(7) :592-601.

(91)-Guénette L, Moisan J, Guillaumie L. *L'adhésion au traitement médicamenteux : concepts et moyens pour le maintenir ou l'améliorer.* L'Actualité pharmaceutique. 2011:1-4.

(92) De Bruin ML, Langendijk PN, Koopmans RP, Wilde AA, Leufkens HG, Hoes AW. *In-hospital cardiac arrest is associated with use of non-antiarrhythmic QTc prolonging drugs.* Br J Clin Pharmacol 2007; 63:216-23.

- (93)-Van der Sijs H, Kowlesar R, Klootwijk AP, Nelwan SP, Vulto AG, van Gelder T. Clinically relevant QTc-prolongation due to overridden drug-drug interaction alerts: a retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67:347–54.
- (94)-Van der Sijs H, Kowlesar R, Aarts J, Berg M, Vulto A, van Gelder T. Unintended consequences of reducing QT-alert overload in a computerized physician orderentry system. *Eur J Clin Pharmacol* 2009 ; 65:919–25.
- (95)-Labtest- Protéines sériques totales et ratio A/G [En ligne]. [Consulté le : 31.10.2011]. Disponible sur : <http://www.Labtestsonline.fr/test/TotalProtein.html?tab=3>
- (96)-Dosage des protéines totales avec e-sante.be [En ligne]. [Consulté le 15 Janvier 2007]. Disponible sur : <http://www.e-sante.be/dosage-protéine-totales/guide/423>
- (97)- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens*. 2008 ; 10(5):348-54.
- (98)-)-Vervloet D : Education thérapeutique du patient asthmatique. Éditorial. *Rev Mal Respir* 2002 ; 19 : 29-32.
- (99)- Bartal M : Prise en charge et surveillance de l'asthmatique. *Rev Mal Respir* 1991 ; 8 : 433-41.
- (100)- Haynes RB : Determinants of compliance : the disease and the mechanisms of treatment. In Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL: *Compliance in Health Care*. John Hopkins University Press, Baltimore 1979.
- (101)- Abelhauser A : Observance, compliance ou adhésion ? Enjeux sociaux et mécanismes psychiques, 2nd European Conference on the Methods and Results of Social and Behavioural Sciences : Aids in Europe. New Challenges for Social and Behavioural Sciences. Paris 1998.
- (102)- Morin M : Prise en charge thérapeutique du sida et observance. *ANRS Info* 1998 ; 24 : 49-52.
- (103)- Morin M, Moatti JP : Observance et essais thérapeutiques : obstacles psychosociaux dans la recherche sur le traitement de l'infection à VIH. *Nature Sci Soc* 1996 ; 3 : 2-15.
- (104)-)-Munzernberger N, Souville M, Morin M, Moatti JP : Approche psychosociale de l'observance thérapeutique et de l'adhérence aux essais cliniques chez les patients infectés par le VIH. *ANRS Info*. Paris 1996.

(105)- Onder G, Pedone C, Landi F, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmaco-epidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50(12): 1962–1968).

(106)- Nibu Parameswaran Nair, Leanne Chalmers, Michael Connolly, Bonnie J. Bereznicki, Gregory M. Peterson, Colin Curtain, Ronald L. Castelino, and Luke R. Bereznicki, Prediction of Hospitalization due to Adverse Drug Reactions in Elderly Community-Dwelling Patients (The PADR-EC Score), *PLoS One.* 2016; 11(10): e0165757.

(107)- Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi MC, Markito-Notenboom WP, Somers A, Rajkumar C, Bernabei R, van der Cammen TJ. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med.* 2010 Jul 12 ; 170(13):1142-8.

(108)- Parameswaran Nair N, Chalmers L, Peterson GM, Bereznicki BJ, Castelino RL, Bereznicki LR. Hospitalization in older patients due to adverse drug reactions -the need for a prediction tool. *Clin Interv Aging.* 2016 May 2; 11:497-505.

(109-)-Helldén ABergman Uvon Euler MHentschke MOdar-Cederlöf IOhlén G Adverse drug reactions and impaired renal function in elderly patients admitted to the emergency department: a retrospective study. *Drugs Aging* 2009; 26 (7) 595- 606.

(110)- Corsonello A, Pedone C, Corica F, Mussi C, Carbonin P, Antonelli Incalzi R, Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (GIFA) Investigators, Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2005; 165 (7) 790- 795.

(111)- Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 2008; 168(17):1890–6. doi : 10.1001/archinternmed.2008.3.

(112)-Li Wan Po A. Drug-drug interactions and adverse drug reactions: the bollards and flashing lights syndrome. *J Clin Pharm Ther* 2005 ; 30:97–9.

(113)-Jenders RA, Osheroff JA, Sittig DF, Pifer EA, Teich JM. Recommendations for clinical decision support deployment: synthesis of a roundtable of medical directors of information systems. *AMIA Annu Symp Proc* 2007:359–63.

(114)-Cousins DD, Kagemann L. *Medication errors: National findings from the USP MEDMARK medication error reporting program. Hospital Pharmacy 2006 ; 41(Suppl. 1):S3-10.*

(115)- <https://www.vocabulaire-medical.fr>

VI- ANNEXES

ANNEXES I

Les médicaments contenant des substances vénéneuses: Effets toxiques

Liste I :

Il s'agit de toxines (dans l'appellation). La dose toxique la plus forte est proche de la dose thérapeutique, les ATB sont dans la liste.

Ils doivent contenir sur l'emballage un carré rouge, le numéro de lot, la date de péremption, l'AMM, le nom de la spécialité, la présentation (dose, voie d'administration) et le nom du PA.

Si c'est un médicament magistral, la dose devrait être écrite en toute lettre avec quelques abréviations :

SLF : Selon La Formule

QSP : Quantité Suffisante Pour

L'ordonnance devrait comporter : Nom, prénom, sexe, l'âge du malade (plutôt enfant ou adulte), l'adresse facultative, la qualité du prescripteur, la signature, la durée du traitement, la dénomination, la posologie, le mode d'emploi, quantité prescrite et éventuellement le nombre de renouvellements (un seul pour la liste I)

Liste II :

Sont une classe de médicaments gérés par une réglementation plus douce, malgré qu'ils soient dangereux pour les formes magistrales. Ils sont prescrits sur la même forme d'ordonnance que précédemment, renouvelable 3 fois sauf avis contraire du médecin, dont la durée de traitement délivrée ne dépasse pas les 30 jours, à l'exception des contraceptifs oraux. La boîte de l'emballage contient un cadre vert

Liste des stupéfiants :

Sont des substances vénéneuses douées de propriétés sédatives dont l'usage donne lieu à une accoutumance vicieuse et présente des dangers pour la santé de l'individu.

L'OMS a déterminé **deux groupes** :

- **Groupe I:** Les « vrais » stupéfiants purs, à l'état brut comme par exemple : morphine, opium
- **Groupe II :** peuvent devenir des stupéfiants purs par dilution, mélange, etc. (législation moins sévère)

Les médicaments ne contenant pas de substances vénéneuses, où on a pas besoin de fermer à clé l'armoire à pharmacie, ne nécessite pas de marquage spécifique, ni une ordonnance.

ANNEXE II

Tableau 2. Définition des principaux paramètres pharmacocinétiques

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 efficaces

ANNEXE III

Tableau 3. Classification des effets indésirables selon le mode de survenu

PREVISIBLES		IMPREVISIBLES
<ul style="list-style-type: none"> - Réaction de mécanisme pharmacologique - Interactions médicamenteuses 		<ul style="list-style-type: none"> - Réaction immunoallergique - Idiosyncrasie - Polymorphisme génétique avant investigations
En fonction du degré de la gravité des effets indésirables médicamenteux (EIM) (Événement ou réaction indésirable)		
<p>1) EIM GRAVE</p> <p>Un effet indésirable à l'origine :</p> <ul style="list-style-type: none"> -D'un décès. -D'une menace pour la vie du patient au moment de l'apparition de l'événement. -D'une nécessité d'hospitalisation ou d'une prolongation d'hospitalisation. -De séquelles ou incapacité notable et durable (incapacité signifiant toute impossibilité à réaliser des gestes de la vie courante). -D'une anomalie congénitale ou d'une atteinte périnatale. 	<p>2) EIM SEVERE</p> <p>Effet indésirable nécessitant en plus de l'arrêt du médicament des soins supplémentaires</p>	<p>3) EIM MODERE, BANAL</p> <p>Effet indésirable ni sévère, ni grave.</p>

ANNEXE IV

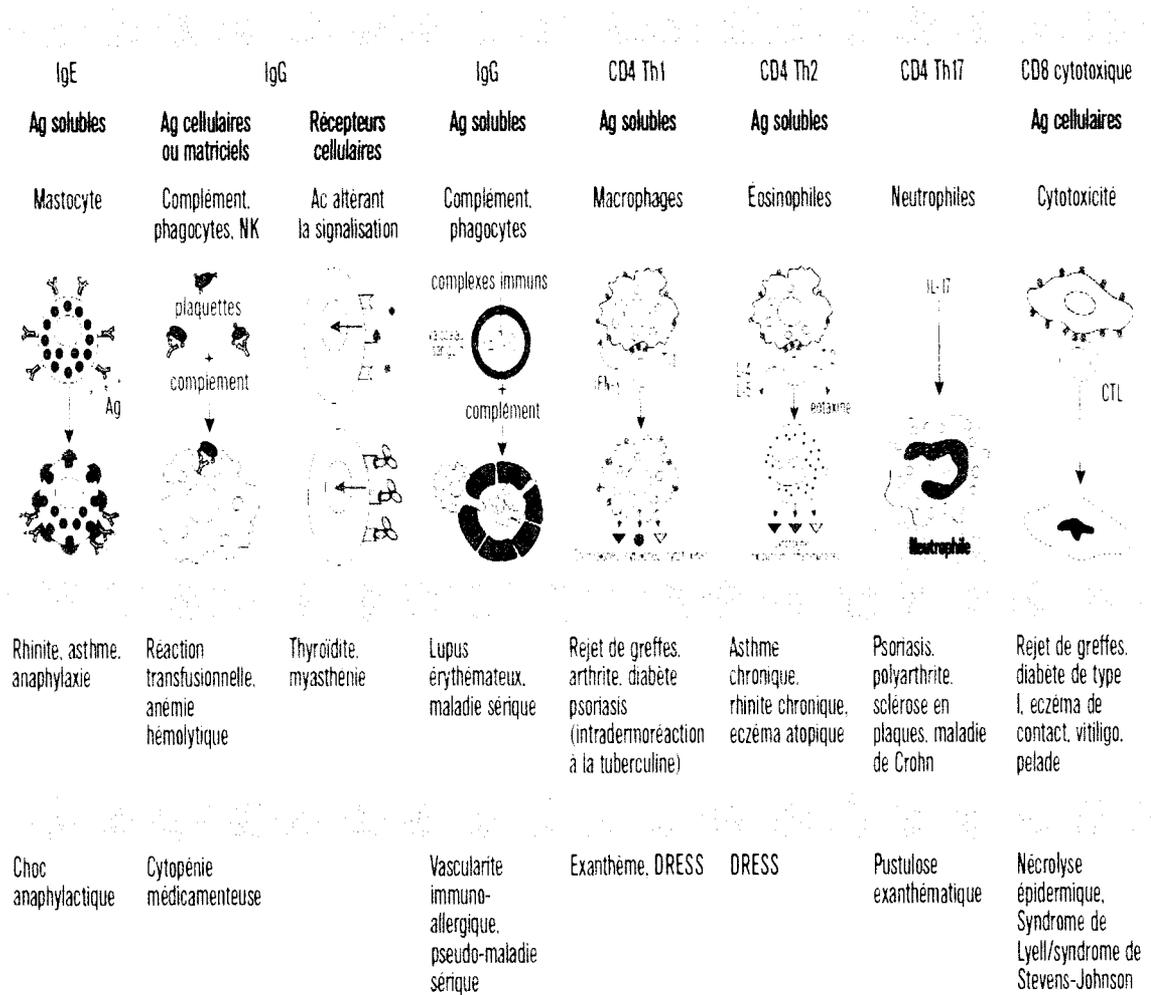


Figure 2. Classification des maladies allergiques (et auto-immunes)

Selon gell & coombs

Ac: anticorps; Ag: antigène; CTL: lymphocyte T cytotoxique; DRESS: drug reaction

With eosinophilia and systemic symptoms ou syndrome d'hypersensibilité

Médicamenteuse ; IFN γ : interféron gamma ; Ig : immunoglobuline ; IL : interleukine ;

NK : natural killer.

(47)

Tableau 4. Principaux manifestations cliniques allergiques des médicaments

ORGANE	TYPE DE MANIFESTATION	Conséquences biologiques
PEAU	Urticaire	IgE normale ou ↑
	Rash maculo-papuleux	IgE normale ou ↑
	Eczéma	IgE normale ou ↑
	Vascularite	/
	Syndrome de Lyell, Syndrome de Steven Johnson	/
HÉMATOLOGIQUE	Thrombopénie	Plaquettes ↓
	Agranulocytose	PN ↓
	Anémie hémolytique	Haptoglobines ↓
	Anémie	Transferrine normale ou ↑
HÉPATIQUE	Hépatite cholestatique	/
	Hépatite cytolytique	Gammaglobulines ↑
POUMON	Pneumonie (éosinophiles, alvéolaire, interstitielle)	Albumine ↓
SYSTEMIQUE	Anaphylaxie	IgE normale ou ↑
	Maladie sérique	Complément ↓
	Lupus érythémateux disséminé	Complément ↓
RENALE	Néphrite interstitielle	Fuite protéiques
	Glomérulonéphrite	

ANNEXE V

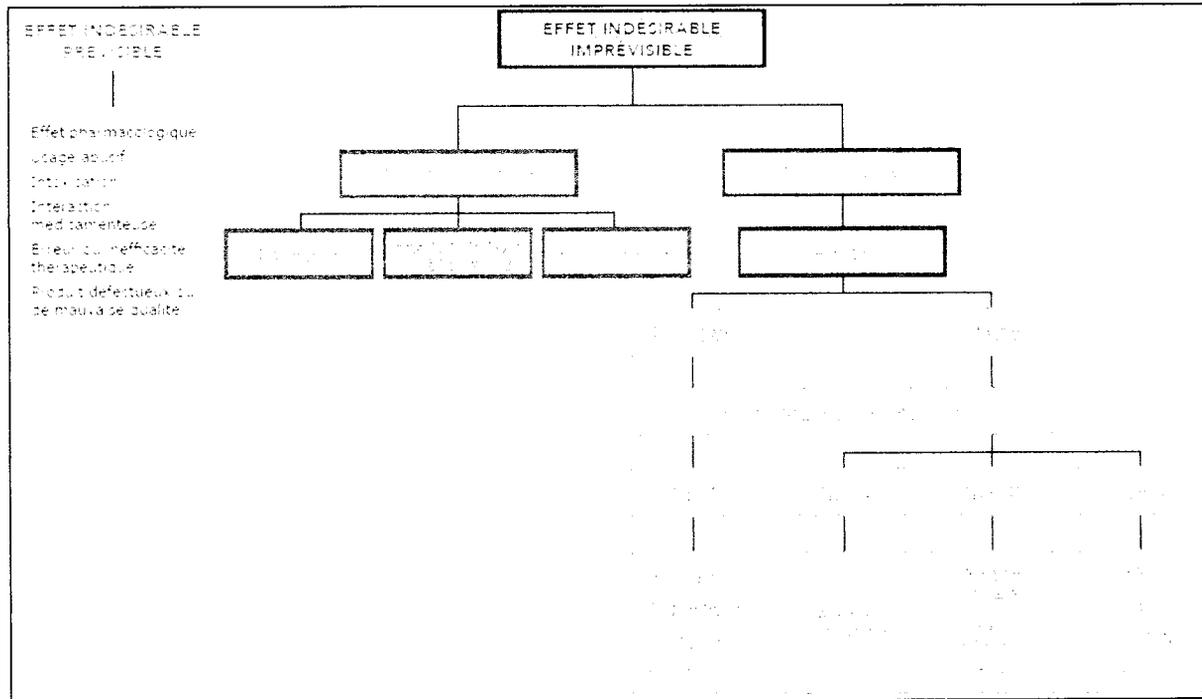


Figure 3. Représentation schématique de synthèse des principaux mécanismes des effets secondaires

ANNEXE VI

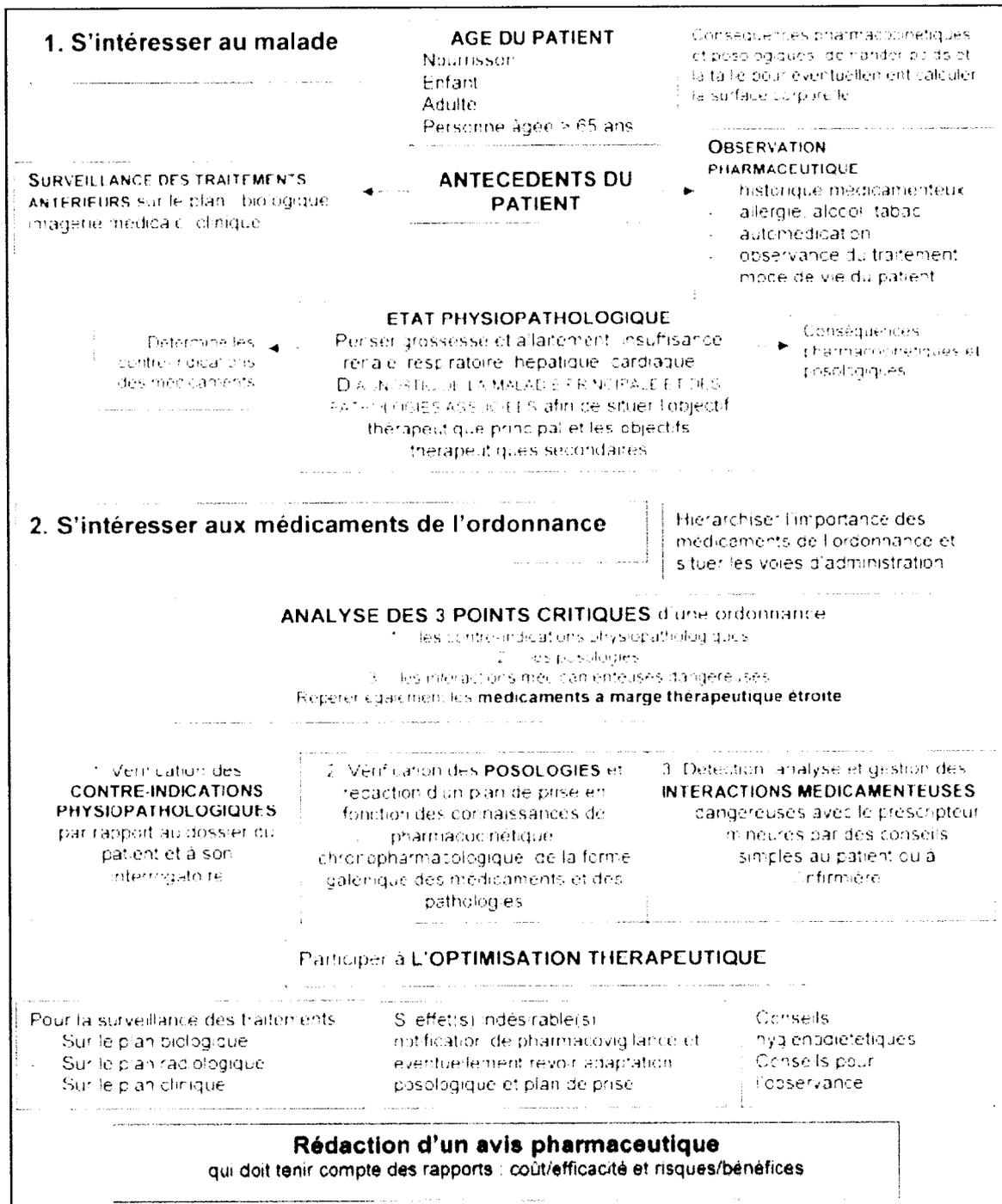
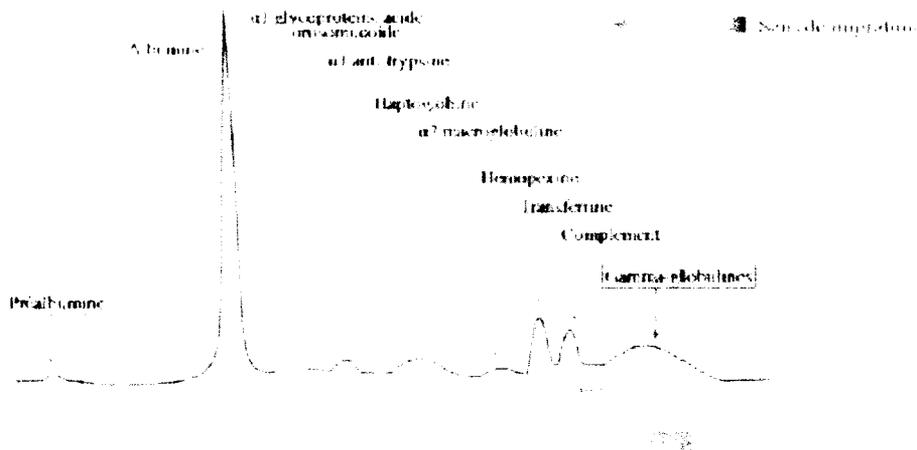


Figure 4. Algorithme simplifié de validation d'une ordonnance proposé par J. Calop

ANNEXE VII



ALBUMINE	α1-GLOBULINES	α2-GLOBULINES	β-GLOBULINES	γ-GLOBULINES
- Albumine - Préalbumine - Retinol binding protein - Thyroxin binding protein	- α1-antitrypsine - Orosomucoïde - α1-antichymotrypsine - Serum amyloid P - α1-microglobuline - APO AI - APO AII - Prothrombine - a-foetoprotéine - α1-Thiolproteinase inhibitor - Transcobalamine I - Thyroxin Binding Globulin	- Céruléoplasmine - Haptoglobine - Transcortine - α2-macroglobuline - Anti-thrombine III - Inter α-trypsin inhibitor - C1 esterase inhibitor - α2-antiplasmine - Vit D binding protein - C1s – C9 - FacteursVII-IX-X-XII-XIII - HMWKinogène - Prékallitréine - α2-HS Glycoprotéine - Fibronectine	- Transferrine - b2-microglobuline - APO B48 – APO B100 - C1r-C2-C3-C4-C5- C6- C7 - Fibrinogène - C3 proactivateur - C3b inactivateur - C4 binding protein - SHBG - Transcobalamine II - Hemopexine - FacteursV-VIII-VIIIc - Plasminogène - Pregnancy specific glycoprotein (SP1) - IgA	- IgG - IgA sécrétoire - IgM-IgD- IgE - C1q – C8 - CRP - Cystatine C

Figure 5. Différentes fractions d'une électrophorèse des protéines plasmatiques [17]

ANNEXE IIX

Protocole de la protidémie

Protocole : Le dosage de la protidémie a été réalisé chez tous les patients par technique colorimétrique de biuret de la firme Teco Diagnostics®

Le protocole à suivre pour réaliser un dosage par la méthode du biuret est le suivant : mélanger 3 ml du réactif de Gornall à 2 ml de différentes solutions protéiques de concentrations connues. Incuber ensuite à 37 °C pendant 10 min à l'obscurité. Laisser refroidir puis mesurer les absorbances des solutions à 540 nm. Ceci permet d'obtenir une gamme étalon et de tracer la courbe étalon afin de déterminer la concentration en protéines d'une solution inconnue traitée de la même manière.

Cette méthode peut être utilisée pour un dosage qualitatif, qui peut être quantitatif lorsque l'on dispose de solutions de protéines pures. Enfin, elle est relativement rapide et peu onéreuse face à la méthode de Kjeldahl qui requiert, au préalable, une minéralisation des protéines.

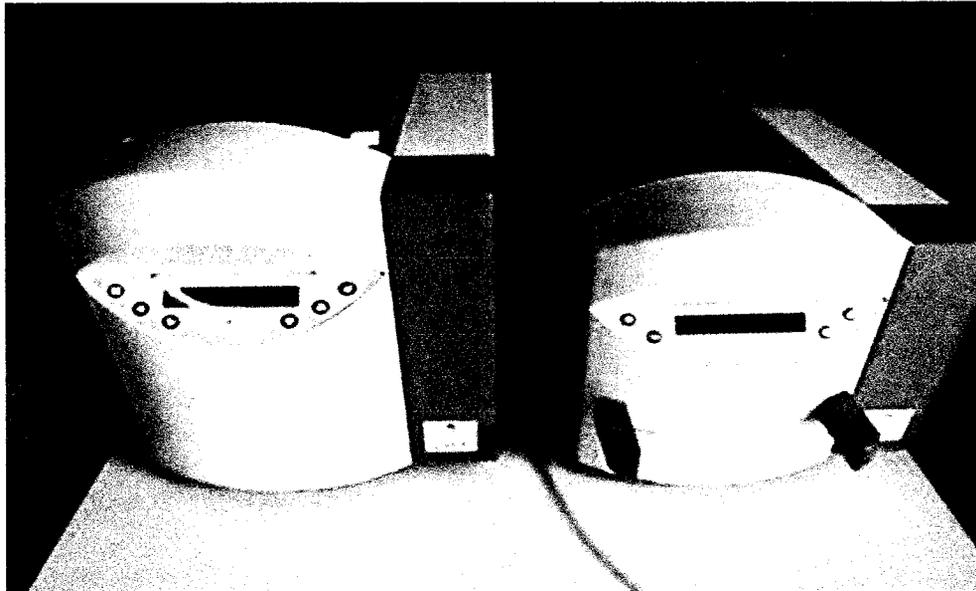
Qualitative puisque le maximum d'absorption de la coloration varie avec le nombre de liaisons peptidiques présentes dans la molécule.

Quantitative: parce que l'intensité de l'absorption est proportionnelle à la concentration protidique.

Cette méthode possède un seuil de quantification élevé (0,6 mg par litre), et nécessite donc que la solution à étudier soit assez concentrée. De plus, cette réaction spécifique des polypeptides, peut également se produire avec des tripeptides et fausser les mesures. Elle n'est pas non plus utilisable pour le dosage des glycoprotéines. Enfin, la présence d'ammoniac dans la solution inconnue peut interférer avec la réaction en formant des complexes avec le cuivre et fausser les résultats.

Une durée de réaction d'environ 30 minutes à l'obscurité est nécessaire à l'obtention d'une coloration stable. La lecture étant spectrophotométrique, il faut cependant réaliser une gamme d'étalonnage ainsi que des témoins de compensation adaptés.

Protocole de l'électrophorèse



SAS-1plus : Automate de migration Grâce à une conception compacte, à la large gamme d'analyses qu'il supporte et à un grand nombre de caractéristiques uniques qui rendent son utilisation simple et optimisent ses performances.

SAS-2 : Automate de coloration - décoloration - séchage Suivant le même schéma de performance et de conception que le SAS-1plus.

Protocole :

1. pipeter 35µl d'échantillon dans les puits correspondants du porte-échantillon du SAS-1 ou dans les cupules échantillons jetables.
Placer avec précaution le porte-échantillon sur le chariot applicateur. Il faut assurer qu'il est solidement mis en place.
2. Sortir le gel de son emballage protecteur, retirer le film plastique et placer le gel dans le SAS-1, agarose vers le haut, en respectant les polarités.
3. sécher la surface du gel à l'aide d'un papier buvard.
4. fixer les électrodes sur la partie supérieure des plots que sorte qu'elles soient en contact avec les ponts d'agarose.
5. réaliser l'électrophorèse avec 80 volts, 22 min, 1 dépot.
6. une fois l'électrophorèse terminée, enlever le couvercle et fixer le gel sur le support de la chambre de coloration SAS-2.
7. une fois le cycle de coloration terminée, enlevé le gel d'agarose du support de la chambre de coloration SAS-2. Alors, il est prêt pour être examiné.

Protocole SPA plus

Le SPAPLUS® distribué par la société The Binding Site (Saint-Egrève, France) est un turbidimètre compact de paillasse, optimisé pour le dosage de 42 protéines spécifiques dans le sérum, le plasma, les urines ou le liquide céphalo-rachidien (LCR). La gamme des réactifs distribués par Binding site est orientée principalement vers l'immunologie. Sa cadence est de 120 tests à l'heure, le premier résultat est obtenu en 15 minutes puis les autres résultats toutes les trente secondes.

Le SPAPLUS® dispose de 4 modules : un module réactifs, un module échantillons, un module réaction et un module optique.

Le module réactifs est réfrigéré à $10^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et est muni d'un couvercle anti-évaporation permettant un Journal Identification = ABC

Performances analytiques du turbidimètre SPAPLUS® stockage des réactifs ouverts à bord pendant 30 jours. Les codes à barres des cartouches permettent leur identification et la gestion permanente du nombre de tests disponibles par le logiciel ainsi que le suivi des lots de réactifs. Le SPAPLUS® ne dispose pas d'un logiciel bloquant les analyses en cas de péremption des réactifs.

Le module échantillons dispose de 45 positions dont 30 positions sur la couronne externe qui sont identifiées grâce à un lecteur de code à barres intégré. Diverses tailles de tubes primaires ou secondaires (de 5, 7 ou 10 mL ainsi que des godets pour les faibles volumes d'échantillon) peuvent être utilisés. Selon les analyses, le volume d'échantillon prélevé varie de 17 à 30L (17L pour les IgM et Ia2m, et 30L pour les IgG, IgA, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, kappa libres et lambda libres) à partir d'un volume minimal par tube ou godet de 150L.

Le rack de réaction dispose de 60 cuvettes acryliques individuelles lavables utilisées pour la dilution des échantillons et/ou pour la réaction. Pour le dosage de certaines protéines, la vérification d'excès d'antigène est automatiquement programmée et s'effectue par la mesure de la cinétique de la réaction. Lorsqu'un excès d'antigène est suspecté, le résultat est étiqueté d'un 'P' pour risque de 'Prozone'.

Réactifs

Treize paramètres ont été évalués au laboratoire d'immunologie du CHU de Toulouse pendant la période de mars à juin 2010 et pendant la période de novembre 2012 à avril 2013. Les réactifs ont été fournis par la société Binding Site. Pour chaque paramètre, les coffrets

comprennent un antiserum spécifique et un tampon de réaction, six calibrateurs et deux niveaux de contrôle de qualité interne. Les calibrateurs consistent en des mélanges de sérums humains, les dosages des IgG, IgA et IgM sont calibrés vis-à-vis du matériel de référence international CRM470, les IgD vis-à-vis du Standard de recherche Britannique pour l'immunoglobuline humaine D NIBSC67/037, la bêta-2 microglobuline vis-à-vis du 1^{er} Standard international pour la bêta-2 microglobuline du National Institute for biological standards and control

. Les dosages des sous-classes d'IgG et d'IgA sont calibrés vis-à-vis du CRM470. Pour les sous-classes d'IgA, le fabricant a vérifié que la somme des sous-classes d'IgA obtenues après dosage correspondait aux IgA totales du CRM470, puis a vérifié que les proportions d'IgA1 et d'IgA2 obtenues chez des sujets sains et des patients étaient similaires aux proportions en sous-classes d'IgA habituellement publiées). D'autres réactifs non inclus dans les coffrets sont également nécessaires : de l'eau osmosée le diluant échantillon, une solution de lavage utilisée de façon hebdomadaire, deux solutions (acide et alcaline) pour le lavage en continu de l'appareil.

ANNEXE IX

LEXIQUE

Évènement indésirable

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la définition d'un évènement indésirable est la suivante : « ... un évènement ou une circonstance associé aux soins qui aurait pu entraîner ou qui a entraîné une atteinte pour un patient et dont on souhaite qu'il ne se produise pas de nouveau ». On comprend bien qu'il y a évènement indésirable même s'il n'y pas eu de dommage.

Un évènement indésirable est qualifié de « grave » si ses conséquences ont été graves (et non pas auraient pu être graves) : nécessité d'hospitalisation ou de prolongement d'hospitalisation, incapacité à la sortie, et, bien sûr, risque vital avec ou sans décès.

Par ailleurs, il faut souligner qu'un évènement indésirable peut survenir en dehors de toute erreur ou faute médicale. On rappelle qu'une faute est une erreur estimée fautive par un juge. La faute est une notion juridique. Les établissements de santé doivent mettre en place une politique de déclaration des évènements indésirables, en remplissant une « fiche d'évènement indésirable ». La déclaration s'appelle également un « signalement ».

Erreur médicamenteuse

Quand un médecin se trompe, il commet au détriment de son patient une erreur médicale, Les médecins ont donc le droit, dans une certaine mesure, de se tromper. L'erreur médicale peut intervenir à tout moment du processus de prise en charge du patient, c'est-à-dire soit au moment du diagnostic, soit lors du traitement. Toute erreur n'est pas fautive, et elle ne deviendra une faute que si un jugement en a décidé ainsi. Si l'erreur est responsable d'un dommage (et ce n'est pas toujours le cas), celui-ci devra faire l'objet d'une annonce à la personne qui l'a subie. Les plus fréquentes ou les plus graves sont :

*Erreur de diagnostic : surtout s'il s'agit d'une maladie rare, que le médecin n'a encore jamais rencontrée

*Erreur médicamenteuse : il peut s'agir d'une erreur de posologie, comme de prescrire des doses pour adulte à un enfant, ou de l'association de deux médicaments qui ne doivent pas être prescrits ensemble (anti-inflammatoires et anticoagulants par exemple).

L'autorisation de mise sur le marché (AMM)

Est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser¹. Cette procédure existe tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire.

Étude de bioéquivalence

Une étude de bioéquivalence est une étude réalisée pour montrer que deux médicaments, ou deux dosages différents du même médicament, sont absorbés de la même manière après administration et produisent le même effet sur le site requis.

Biotransformation

La biotransformation des médicaments dans l'organisme permet la formation de métabolites qui correspondent à des transformations chimiques des principes actifs, on en distingue :

- Les réactions d'oxydations.
- Les réactions de réductions.
- Les réactions d'hydrolyse.
- Les réactions de conjugaison.

Biodisponibilité

L'administration d'un médicament par voie i.v. est réservée aux situations où un effet rapide est recherché ou aux médicaments qui ne peuvent pas être administrés par voie extravasculaire car peu ou mal absorbés. L'étape d'absorption existe pour toutes les voies d'administration extra-vasculaire (voie orale, cutanée, intra-musculaire, pulmonaire,...). Elle peut s'accompagner d'une perte en médicament, correspondant à une fraction non absorbée et qui n'atteindra pas la circulation générale. La phase d'absorption peut être limitante et l'étude de ce processus est indispensable et obligatoire pour chaque voie d'administration envisagée.

Tolérisation

Pouvoir tolérogène, fait de tolérer de fortes doses d'une substance, d'y devenir insensible, de créer une immunorégulation.

Immunogénicité

Une molécule est dite immunogène lorsqu'elle est capable d'induire une réaction immunitaire. L'immunogénicité est donc la capacité qu'a un antigène de provoquer une réponse immunitaire bien spécifique.

Antigénicité

Pouvoir pour une molécule de se comporter comme un antigène, c'est-à-dire de provoquer la production d'anticorps

Pour certains, cette définition inclue la faculté pour l'antigène de modifier le comportement immunologique de l'organisme dans lequel il est introduit sans production inéluctable d'anticorps, en induisant par exemple un état de tolérance immunitaire.

Protéines thérapeutiques

Protéine hétérologue ou recombinante est une protéine produite par une cellule dont le matériel génétique a été modifié par recombinaison génétique.

Un gène codant une protéine d'intérêt est introduit dans le génome de l'espèce productrice (bactéries, cellules mammifères en culture, animaux transgéniques, etc.). Les protéines recombinantes peuvent être purifiées et utilisées à des fins thérapeutiques, industrielles ou bien encore dans les activités de recherche.

Thérapie cellulaire ou génique

La thérapie génique constitue l'une des voies privilégiées pour traiter les maladies génétiques mais également certains cancers. Elle consiste à insérer, dans les cellules du malade, une version normale d'un gène qui ne fonctionne pas et cause la maladie. Le gène fonctionnel permet alors au patient de produire à nouveau la protéine dont la déficience était la source de la maladie.

Immunoconjugués

Se dit d'un anticorps monoclonal couplé à un agent toxique par le biais d'un bras de liaison chimique.

La conception d'un immunoconjugué repose sur la fabrication d'un anticorps approprié, en fonction de la cible visée, sur le choix d'une molécule hautement toxique ainsi que sur celui de l'agent de liaison entre la molécule toxique et l'anticorps ; cette liaison doit être stable dans le flux sanguin et labile dans le milieu intracellulaire.

Différentes sortes d'agents peuvent être couplées à l'anticorps : des radioisotopes (radioimmunoconjugués), des agents toxiques, des substances anticancéreuses d'origine naturelle ou de synthèse, des toxines bactériennes, des cytokines, des enzymes, mais également des particules incluant des liposomes ou des nanoparticules métalliques.

Résumé

INTRODUCTION

La prescription d'un médicament expose le patient à développer des effets indésirables, prévisibles enregistrés après les essais cliniques stades III par le fournisseur, ou même parfois imprévisibles, suscitant une vigilance particulière du pharmacien clinicien ainsi que de l'ensemble du personnel médical et paramédical.

Les effets indésirables ou « intoxication médicamenteuse » sont représentés par toute réaction secondaire à un médicament, néfaste et non voulue, observée à des doses normalement utilisées ou pouvant découler d'un surdosage, d'une intoxication ou d'une mauvaise qualité de produit.

Les intoxications médicamenteuses sont une des premières causes d'hospitalisation dans les pays développés et posent un problème majeur de santé publique. La mortalité hospitalière est actuellement inférieure à 1 %, grâce à une prise en charge précoce, fondée essentiellement sur le traitement symptomatique.

Sur le plan biologique, L'électrophorèse des protéines sériques est un examen biologique fréquemment prescrit pour la mise en évidence d'anomalies qualitatives et/ou quantitatives des protéines. Plusieurs interférences et facteurs confondants peuvent influencer le taux des protéines plasmatiques, elles peuvent être en rapport avec un événement pré-analytique, (hémolyse, lactescence), ou avec des substances issues d'une perturbation du métabolisme du patient (bilirubine, fibrinogène, hyperlipémie, acides biliaires, protéine C réactive CRP) ou encore avec des substances exogènes administrées au patient dans un but thérapeutique (antibiotiques, anticorps monoclonaux, immunoglobulines polyvalentes humaines, immunosuppresseurs) ou diagnostique (produits de contraste iodés). A cet effet, les protéines peuvent être utilisées comme marqueurs de certains états pathologiques.

OBJECTIF

Ce mémoire a pour but de présenter les résultats d'une étude rétrospective conduite à partir des cas enregistrés dans la base de données de l'unité d'immunologie du CHU Benbouali de Blida, afin d'identifier une corrélation entre la prise médicamenteuse et les changements de concentration des protéines plasmatiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective conduite du 1er octobre 2019 au 30 Mai 2020, au niveau de l'unité d'immunologie de l'unité Hassiba Benbouali du CHU de Blida. Mille neuf cent soixante trois (1963) dossiers ont été colligés, répartis en 1862 patients avec un dossier complet, parmi les quels 567 patients ne recevaient aucun traitement. Ce travail a été mené en collaboration avec les différents services des Centre hospitaliers de Blida : CHU de Blida, CAC de Blida et l'EPH de Blida.

L'analyse de prescription est réalisée avec un rythme qui varie d'un service à l'autre à savoir mensuel pour les unités de long séjour, hebdomadaire pour les services de médecine, de médecine interne et les services de consultation à titre externe, et quotidien en unité d'hospitalisation de courte durée en hématologie.

Nous avons eu l'accès aux résultats biologiques, et nous avons pu consulter les dossiers médicaux des patients.

Les échantillons sanguins ont été prélevés sur tubes vacutainers par ponction veineuse, après décantation et centrifugation, ils ont été transvasés sur tube sec et conservé à +4°C, le temps d'effectuer les différents examens immunologiques. Puis ils ont été aliquotés dans des eppendorfs de 5ml et conservés à -80°C.

Le dosage de la protidémie a été réalisé chez tous les patients par technique colorimétrique de biuret de la firme Teco Diagnostics®

L'électrophorèse sur gel d'agarose semi-automatisée était la technique utilisée dans notre unité. Cette technique était réalisée par l'automate SAS-1 plus automate de migration et SAS-2 automate de coloration, décoloration et séchage de la firme HELENA Biosciences Europe.

Le dosage est réalisé par automate SPA PLUS, la turbidimétrie est la mesure du degré de turbidité d'une suspension. Le SPA PLUS® est un automate basé sur le principe de la turbidimétrie et tous les protocoles installés sur l'automate sont réalisés avec des réactifs développés par TBS.

RÉSULTATS

Cette étude a inclus 1862 patients ; il s'agit de 1248 (67%) hommes et 614 (33%) femmes soit un sex-ratio de 2F/1H. L'âge moyen des patients au moment du recrutement est de 49,98ans ± 21,30 [40 jours à 93 ans]. Les tranches d'âge les plus concernées sont comprises entre 50 et plus, soit 40% de nos patients. Les antécédents à intérêt diagnostique de cas de complications iatrogènes les plus représentés par ordre de fréquence décroissant sont l'HTA chez 251 (13,48%) patients, et à un degré moindre le diabète chez 138 (7,41%) patients. Les autres manifestations comme les maladies allergiques, les maladies auto-immunes et les maladies hépatiques, rénales et cardiaques représentent une fréquence inférieure à 3%.

Les classes thérapeutiques les plus retrouvées chez les patients sous traitement par ordre décroissant sont les AINS, les antalgiques, médicaments oncologiques et les corticoïdes respectivement 38,45%, 37,6%, 14,28% et 8,33%.

Il est à noter, que dans 31,11% des cas, nos patients ont reçu une association antalgiques avec AINS.

Il est à noter, que l'augmentation de la transferrine, et la survenue de l'hypogammaglobulinémie étaient plus marquées chez les patients sous traitement que les patients sans traitement respectivement (8,26% vs 2,64% et 3,24% vs 1,41%)

Un seul cas de bisAlbuminémie iatrogène a été diagnostiqué chez les patients sous antibiothérapie.

On note que les variations du profil protéique ne sont significatives que pour les taux des Beta-globulines et la prise des AINS, les hypogammaglobulinémies et la prise de certains médicaments comme les corticoïdes, les immunosuppresseurs, le syndrome d'insuffisance hépatocellulaire et la prise des antalgiques et des immunosuppresseurs. Le seul cas de bisAlbuminémie était associé à la prise d'une antibiothérapie (Béta-lactamines).

CONCLUSION

Le pharmacien est bien souvent un acteur de santé de premier recours pour la personne âgée face à son traitement. Comprendre les principaux facteurs de risque de survenue des effets indésirables chez les seniors permet d'améliorer le bon usage des médicaments dans la population. D'une manière générale, les personnes âgées sont particulièrement exposées au risque de iatrogénie médicamenteuse par rapport aux sujets les plus jeunes, cette iatrogénie est en rapport avec l'augmentation de l'apparition des pathologies avec l'âge et par conséquent la prescription médicamenteuse. Les facteurs qui influencent cette iatrogénie sont d'une part la polyopathie surtout avec l'allongement de l'espérance de vie, où le nombre de comorbidités augmente avec l'âge, d'une autre part l'automédication et le conseil pharmaceutique au comptoir participent, à amplifier la polymédication, un autre élément qui participe au risque iatrogène.