

# I. Généralités

## I.1 Introduction à la pharmacologie

D'un point de vue étymologique, le mot pharmacologie vient du grec **pharmakon** qui désigne le médicament. Elle étudie les effets des produits biologiquement actifs sur l'organisme et la façon dont il réagit à eux. C'est la science des médicaments, la science des «drogues» (le mot «drogue» étant pris dans le sens large de «toute substance chimique biologiquement active»).

Donc la pharmacologie est la science qui étudie les médicaments. Son étude est capitale en médecine puisque les médicaments constituent l'arme principale dont disposent les médecins pour guérir ou soulager les malades.

La pharmacologie est une discipline carrefour qui touche à la pharmacie, la chimie, la biologie, la génétique, la pathologie, la thérapeutique et à bien d'autres sciences. Elle-même se subdivise en spécialités multiples :

### a. la pharmacocinétique :

A pour but d'étudier le devenir d'une substance active contenue dans un médicament dans l'organisme. Elle comprend quatre phases, se déroulant simultanément :

- L'absorption;
- La distribution;
- Le métabolisme;
- L'élimination.

**b. la pharmacodynamie (PD) :** elle décrit ce que le médicament fait à l'organisme : c'est l'étude détaillée de la façon dont les médicaments agissent (l'interaction récepteur/substance active). Cette réponse est une composante de l'effet thérapeutique recherché.

### c. la pharmacovigilance :

C'est l'étude des méthodes de détection et de prévention des effets indésirables.

**\*Effet indésirable:** une réaction nocive et non voulue, 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, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.

**\* Effet indésirable grave :** un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

- pharmacologie clinique : médicaments et êtres humains
- essais thérapeutiques : expérimentation des médicaments chez l'homme
- pharmacodépendance : abus ou dépendance à une substance psycho-active
- pharmaco-épidémiologie : médicaments et populations
- pharmaco-économie : économie du médicament
- pharmacogénétique : génome et médicament
- pharmacologie sociale : société et médicament

## I.2 Médicaments

### 1- Définition

" Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés **curatives** ou **préventives** à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue **d'établir un diagnostic** médical ou de **restaurer, corriger** ou **modifier** leurs fonctions organiques".

### 2- Classification des médicaments:

Les médicaments peuvent être classés en plusieurs catégories :

- **Médicaments officinaux:** sont les médicaments que le pharmacien doit détenir dans son officine, et dont les caractéristiques sont décrites dans un livre qui a force de loi, la *pharmacopée européenne*, autrefois appelé : codex.
- **Médicaments magistraux:** il s'agit de médicaments destinés à un seul malade, dont la composition est indiquée par le médecin et qui sont préparés extemporanément (pas de préparation à l'avance) par le pharmacien.
- **Les préparations hospitalières:**

Elles correspondent à des médicaments préparés sur prescription médicale hospitalière, à l'avance ou extemporanément, dans le cas où il n'existe pas de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée.

Ces médicaments sont préparés dans la pharmacie de l'établissement de santé et sont uniquement destinés à être délivrés dans cet établissement à un ou plusieurs malades, qu'ils soient hospitalisés ou non, exemple: *les anticancéreux*.

### 3- Dénomination des médicaments :

Chaque médicament fait l'objet d'une dénomination ; On peut distinguer :

- 1- **La dénomination scientifique ou chimique** : répondant à la nomenclature internationale mais souvent trop compliquée pour être utilisée en pratique quotidienne. Ex : Acide acétyl salicylique ;
- 2- **La dénomination commune internationale (DCI)** : attribuant à chaque principe actif un nom simple et utilisable dans tous les pays (proposition de l'OMS)

Ex : Aspirine ;

- 3- **La dénomination commerciale ou spéciale** : (Spécialité pharmaceutique), c'est le nom de marque déposée par le fabricant. Ils sont généralement rédigés en lettres majuscules. Ex : CATALGINER.

### 4. Produire un médicament c'est:

- **Excipients + technologie + le principe actif = forme pharmaceutique.**
- **La forme pharmaceutique ≠ d'un médicament.**
- **la forme galénique + conditionnement = médicament.**

▪ **La forme galénique ou forme pharmaceutique (*forme médicamenteuse*):**

- Désigne la forme individuelle sous laquelle sont mis en forme les PAs et les excipients pour constituer un médicament.
- Elle correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient : comprimés, gélules, sachets, solutions buvables, suspensions injectables, etc.

➤ **PA:** (= substance active)

Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par les moyens pharmacologiques. Un médicament peut contenir plusieurs PAs.

**Excipient :** Ce sont des substances qui véhiculent, qui facilitent l'administration et la conservation du PA. Ils peuvent également lui donner un arôme ou une couleur.

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

- **agrégants :** excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés
- **diluants ou véhicules :** phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant
- **intermédiaires :** substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant)
- **colorants :** substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini
- **édulcorants ou correctifs :** modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif
- **conservateurs :** substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament.

**5. Origines PAs:**

○ **Origine végétale:**

3 principaux modes d'utilisation des végétaux en thérapeutique:

- **Plantes entières ou parties de plantes :** Drogues végétales Matières premières brutes, plantes ou parties de plantes ayant subi le minimum de manipulation et de transformation avant utilisation.
- **Préparations à base de plantes :** préparations extractives Produits obtenus en traitant les plantes de façon à réunir les constituants actifs sous un volume réduit de liquide (solvant).
- **Substances chimiques pures isolées des plantes**

○ **Origine animale**

**Opothérapie :** Traitement par les tissus ou les organes animaux.

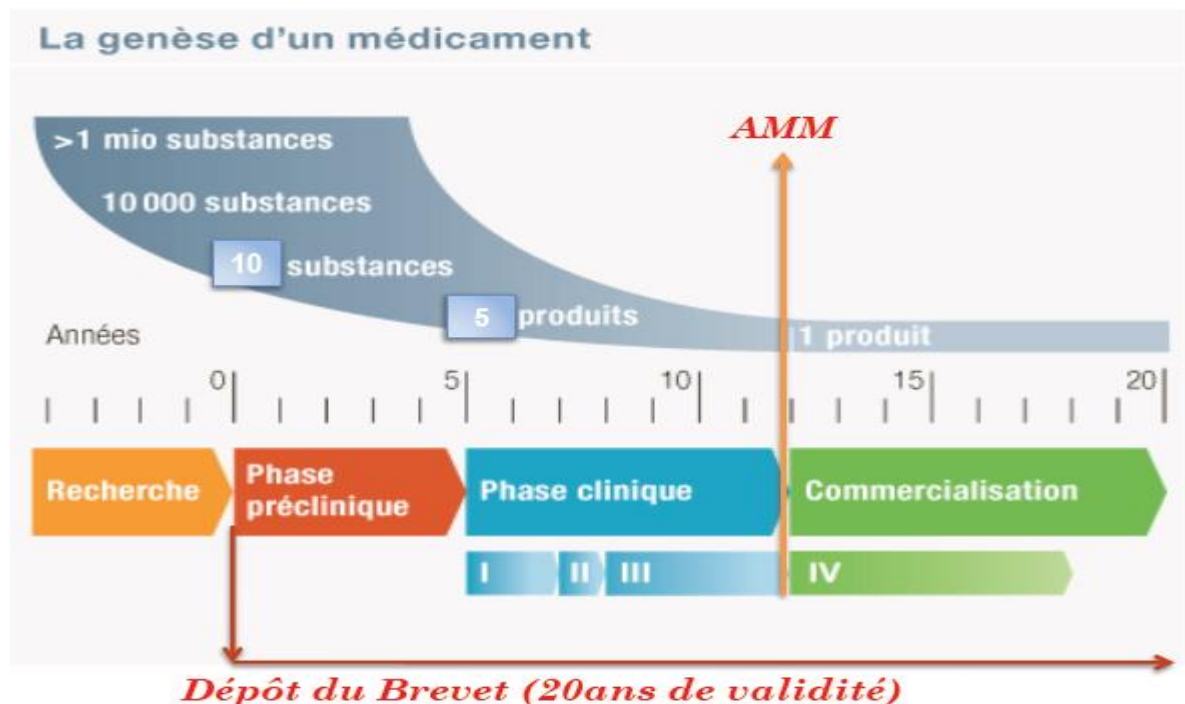
Hormones Ex: l'insuline, enzymes Ex: alpha-amylase , extraits de sang humain Ex: fibrinogène.

- **Origine microbiologique et biotechnologique:** P.A. obtenus à partir de micro-organismes divers ou à partir de cellules.
- ✓ **Evolution des médicaments d'origine microbiologique: - Utilisation de micro-organismes proprement dits:**
  - Micro-organismes d'organismes inférieurs - *ex. champignon, levure de bière*
  - **Utilisation des bactéries, de virus tués ou atténués: *Ex. les vaccins : antitétanique – contre hépatite B.***
  - **Produits élaborés par les micro-organismes : tech de fermentation** Production des antibiotiques par des champignons inférieurs *ex. Penicillium ► pénicilline* - **Produits élaborés par des cellules qui ont été préalablement modifiées à cet effet** Ex : Production de l'insuline par l'intermédiaire d'une bactérie
  - ✓ *Evolution vers la biotechnologie moderne... Ex: hormones, vaccins, AC monoclonaux, EPO....*
- **Origine minérale** Utilisation ancienne. Très peu d'exemples actuellement et peu d'innovation attendue dans cette source de P.A. Ex: - Bicarbonate de Na comme correcteur d'acidité gastrique
  - Sulfates de cuivre et de zinc comme antiseptiques
  - Carbonate de lithium contre les troubles psychiques
- **Origine synthétique:** C'est la principale source de production des médicaments modernes.
  - \*soit par synthèse totale, exemple: ACIDE ACÉTYL SALICYLIQUE, CHLORAMPHENICOL.
  - \*soit par héli-synthèse : d'origine naturelle qui subit des transformations: molécule efficace, ex: certaines pénicillines

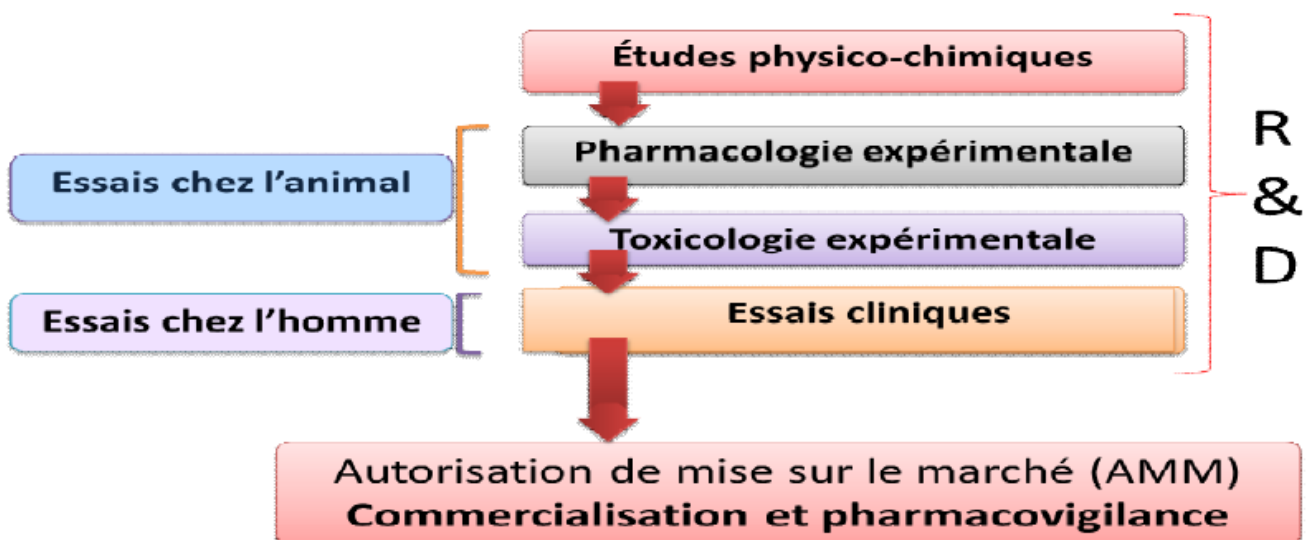
## II. Développement d'un médicament

Le développement d'un nouveau médicament est un processus long, coûteux et toujours risqué pour un laboratoire. En effet, sur 5000 molécules initialement choisies comme étant de potentiels futurs médicaments, une seule en moyenne va aller jusqu'au bout du processus et obtenir une autorisation de mise sur le marché. Les tests précliniques, essais cliniques et de développement industriel, sont strictement encadrés par la loi. En industrie pharmaceutique, les termes "recherche et développement" couvrent un processus long et fastidieux. Les étapes de recherche et développement couvrent les études réalisées entre la découverte d'une molécule et sa commercialisation. Sur dix mille molécules testées en recherche et développement, seulement une arrivera à passer tous les stades jusqu'à la commercialisation.

### ➤ De l'idée au produit : genèse d'un médicament



### Les différents types d'études nécessaires au développement d'un médicament princeps



## II.1 Phase de recherche et de développement:

Elle couvre l'ensemble des étapes qui amènent la molécule choisie au stade du médicament autorisé et commercialisé.

### II.1.1 Stratégies de découverte de nouvelles molécules (Etude physicochimique)

#### ✚ Découverte par hasard : Ex de la pénicilline :

- 1928 : A. Fleming découvre l'action antibiotique de la pénicilline in vitro.
- 1940 : Chain & Florey confirment son action antibiotique in vivo

#### ✚ Découverte à partir des données empirique:

Exemple de l'aspirine: • Feuilles de saule en décoction: utilisée par les Sumériens comme antidouleur (5000 à 1750 av J.-C.)

#### ✚ Découverte à partir de connaissances d'un processus physiologique ou d'une cible moléculaire:

Exemple: – Caractérisation de l'enzyme clé du système rénine-angiotensine: l'enzyme de conversion – Développement d'IEC: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

#### ✚ Processus de criblage (screening) et de sélection des nouvelles molécules: Méthode d'investigation permettant d'effectuer un tri parmi des principes actifs dont on ignore les propriétés pharmacologiques éventuelles, dans la perspective de la recherche d'un médicament.



## II.2 Etudes précliniques

Le développement **préclinique** consiste à évaluer in vivo dans des systèmes vivants non humains l'activité d'un candidat médicament issus des phases de la recherche expérimentale pour connaître son profil de sécurité. Le développement préclinique fait en particulier appel à l'expérimentation animale, qui est une étape indispensable à la connaissance d'un futur médicament avant de l'administrer à l'homme.

Au cours du développement préclinique, un grand nombre d'études est effectué afin de qualifier le candidat médicament sur le plan de la pharmacologie, de la pharmacocinétique et de la toxicologie.

### II.2.1 Pharmacologie expérimentale

- **Définition :** La pharmacologie expérimentale permet de sélectionner des molécules présentant une activité pharmacodynamique.
- **Le modèle en pharmacologie expérimentale**

Système qui vise à reproduire un effet pharmacologique en dehors du sujet original. Exemples :

- Psychotropes : rat, souris.
- Anticancéreux : souris.
- Anesthésiques locaux: lapin – On peut utiliser l'animal entier, un organe isolé ou une culture cellulaire

- **La réponse biologique en pharmacologie expérimentale :**

- **Réponse qualitative** : effet du tout ou rien. Exemple : Souris présentant ou non des convulsions après injection d'une substance pro convulsivante.

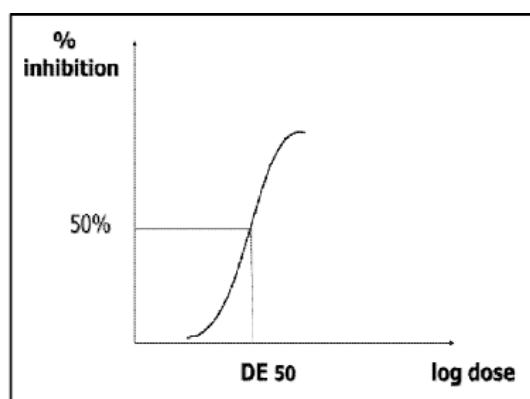
- **Réponse quantitative** : réponse mesurable (durée, intensité).

▪ **Evaluation quantitative de l'activité pharmacodynamique:**

- **La dose efficace 50: DE<sub>50</sub>** : Dose qui inhibe l'apparition de 50% du symptôme de la pathologie expérimentale induite chez les animaux de laboratoire.

- **Détermination :**

1-Induction de la pathologie. 2-Administration de la substance médicamenteuse à l'animal. 3-Mesure du symptôme caractéristique de la pathologie induite. 4-Mesure du % d'inhibition du symptôme par rapport à un lot témoin (administration de plusieurs doses croissantes (D1, D2, D3, D4...) à plusieurs lots de souris (lot1, lot2, lot3, lot4...)).



$$\% \text{ d'inhibition} = (S \text{ témoin} - S \text{ essai}) \times 100 / S \text{ témoin}$$

**S essai** : intensité moyenne du symptôme dans le lot essai.

**S témoin** : intensité moyenne du symptôme dans le lot témoin.

## II. 2.2 Toxicologie expérimentale

Les études de toxicologie visent aussi à établir quels sont les organes cibles et les doses toxiques du candidat médicament pour un organisme vivant.

Les objectifs des études de toxicologie générales sont multiples. Tout d'abord, ces études permettent la détermination d'une dose sans risque pour l'homme pour l'entrée en phase I des essais cliniques. On établit une marge de sécurité basée sur la dose ou si possible sur l'exposition plasmatique, située entre la NOEL (No Observed Effect Level - dose sans effets) et la NOAEL (No observed Adverse Effect Level - dose sans effets défavorables).

Ces essais de toxicité se divisent en deux groupes :

▪ **Essais pré-requis : dont la réalisation est indispensable avant toute tentative d'administration à l'homme :**

- Essais de toxicité par administration unique: **toxicité aiguë**
- Essais de toxicité par administration réitérée à court terme: **toxicité subaiguë**
- Essais de **mutagenèse**

- **Essais post-requis : pour lesquels on prend le risque de les réaliser conjointement avec les essais cliniques chez l'homme :**
- Essais de toxicité par administration répétée à long terme: **toxicité chronique**
- Essais de **cancérogénèse**
- Essais de tératogénèse (**sur la reproduction**)

## II.2.2 .1 Essais pré-requis :

- ✓ **Essais de toxicité par administration unique ou toxicité aiguë :**

La toxicité aiguë permet l'évaluation *qualitative* et *quantitative* des phénomènes toxiques et leur évolution dans le temps suite à l'administration d'une *dose unique* de la ou des substances actives contenues dans le médicament.

- **Détermination de la dose létale 50 :**

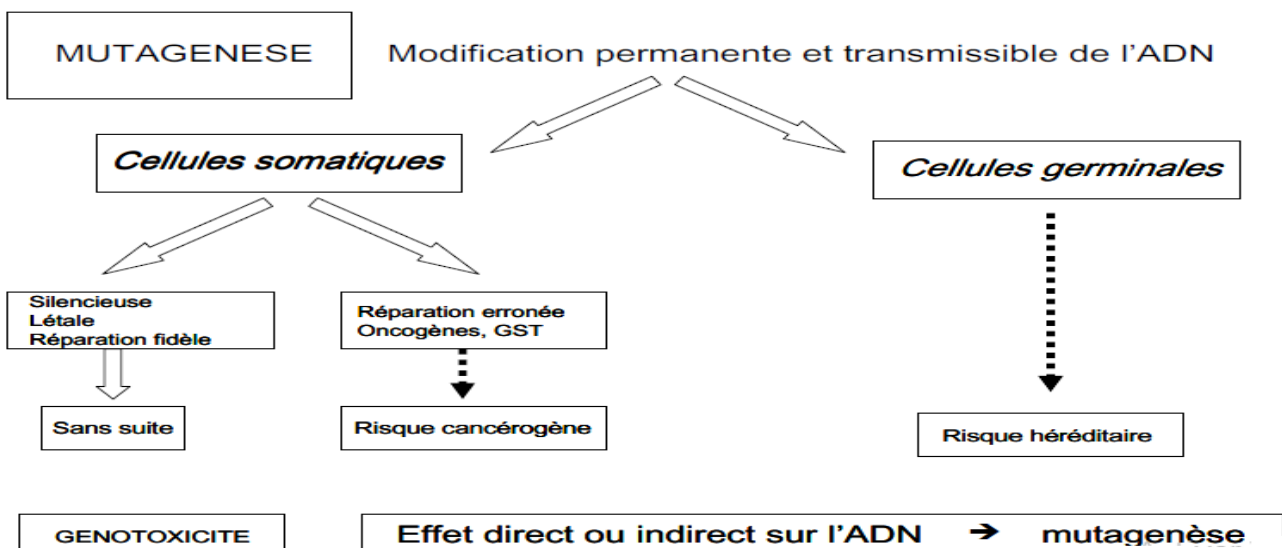
La DL50 est une *estimation statistique* d'une dose unique capable de *tuer* la *moitié* des animaux mis en expérience dans une même espèce animale. (- Au moins 2 espèces animales, 2 sexes : un rongeur, un non-rongeur - Voie administration identique à celle prévue chez l'homme - Dose unique à différentes concentrations - Observation des animaux au moins 15 jours (toxicité tardive - Autopsie).

- ✓ **Essais de toxicité par administration répétée à court terme (toxicité subaiguë) :**

On peut opérer sur *deux espèces de mammifères* : un rongeur, généralement c'est le **rat** et un non rongeur (**chien** ...) - trois niveaux de doses sont utilisés : - *Dose forte* : elle doit faire apparaître des symptômes de toxicité, mais insuffisante pour tuer l'animal. - *Dose faible* : sans effets toxique mais produit des effets pharmacodynamiques - *Dose intermédiaire* : moyenne géométrique des doses précédentes - administrations *journalières*. - 1 ou plusieurs administrations / jour 2 semaines (Doses répétées jusqu'à 7 jours 4 semaines).

- ✓ **Essais de mutagenèse :**

Une mutation correspond à une **modification brusque, permanente et transmissible** du génotype par changement dans le nombre ou la qualité des gènes.





L'étude du *pouvoir mutagène* a pour objet de *révéler* ces modifications occasionnées par une substance au matériel génétique de l'individu, ayant pour effet de rendre la descendance différente de l'ascendance de façon permanente et héréditaire.

## II. 2.2.2 Essais post-requis

- **Essai de la toxicité répétée à long terme: (toxicité chronique rat : 2 ans, Chien / singe : 7 ans ou plus) :**

- Compléter les informations sur la toxicité du produit.

- Déterminer les organes cibles (altérations fonctionnelles et anatomopathologiques.)

- Mise en évidence d'effets réversibles et non réversibles.

- - Existence ou non d'effets cumulatifs ou retard.

- **Essai de cancérogenèse:**

- **Essais de tératogénèse (essais sur la reproduction) :**

- Etudes recherchant l'impact du médicament sur la fertilité,

Etudes portant sur les animaux femelles gestantes et évaluant

- Les effets toxiques maternels

- les risques de toxicité prénatale : tératogénicité, embryotoxicité, foetotoxicité,

- les risques de toxicité périnatale et post-natale

- Le protocole expérimental comporte trois niveaux d'investigation: Trois segments.

Segment I: étude sur la fertilité.

Segment II: étude d'embryotoxicité et de foetotoxicité.

Segment III: étude de pré et post natalité.

## II.3 les essais cliniques

### I.3.1 I. Définition

Toute **investigation** (étude) menée sur des sujets humains **malades** ou **sains** en milieu hospitalier et/ou ambulatoire et qui englobe non seulement les essais à buts **thérapeutiques** (médicaments, les techniques et méthodes chirurgicales ..... ) mais également les essais à but **diagnostic**.

Un essai thérapeutique est une méthode visant à préciser sur une population sélectionnée et surveillée les effets d'un **médicament** sur une maladie bien précise.

### II. 3.2 L'intérêt des essais cliniques :

- L'efficacité thérapeutique
- La sécurité d'emploi et la tolérance
- L'identification de toutes les réactions indésirables
- La détermination des paramètres pharmacocinétiques (modalités d'absorption, distribution...)
- Evaluation de mécanisme d'action
- Evaluation après mise sur le marché

Les essais cliniques des médicaments comportent normalement 4 phases correspondant à un ordre clinique dans leur réalisation.

Les essais de phase I, II et III doivent être réalisés avant la commercialisation du médicament pour constituer le dossier d'AMM.

L'essai de phase IV est réalisé après commercialisation. Jusqu'à présent, aucun texte officiel fixant le cadre précis pour le développement de ces différentes phases.

Un seul texte fixant la réglementation en matière d'expérimentation humaine : décret 3 Sep 1990. N° 90-1401, modifié par décret 14 mai 2001 N° 2001-1076.

Le cadre juridique précis n'existe même pas en France. Il s'agit uniquement de recommandations émanant l'OMS, CEE, FDA ayant permis à la communauté scientifique de définir les objectifs et le mode d'organisation de ces essais.

#### **A. Les essais cliniques de phase I : Etude de la première administration chez l'homme (Tolérance)**

La phase I des essais cliniques correspond aux premières administrations à l'homme d'un nouveau médicament.

##### **Objectifs :**

Les principaux objectifs des essais cliniques de phase I sont :

- 1) Etudier la tolérance clinique et biologique du médicament et déterminer la dose maximale tolérée par l'homme.
- 2) Etudier les propriétés pharmacodynamiques du médicament à l'aide de méthodes non invasives et, si possible, déterminer la dose minimale active.
- 3) Etudier la pharmacocinétique et le devenir du médicament chez l'homme après administration intraveineuse et orale (différentes voies).

##### **Justifications des essais de phase I chez le volontaire sain :**

- 1) Diminution du risque d'hétérogénéité pharmacocinétique. Compte tenu de l'état normal (sain) des grandes fonctions métaboliques et d'élimination (hépatique et rénale) et de l'homogénéité pharmacocinétique, le nombre de volontaires sains est réduit.
- 2) Disponibilité des sujets volontaires qui acceptent de consacrer du temps à participer à une étude.
- 3) Augmentation de la sécurité, car un sujet en bonne santé réagira plus facilement et plus normalement qu'un sujet malade en cas d'effets indésirables. Même si les risques de ces études sont limités au maximum pour des raisons éthiques évidentes, il n'empêche que la recherche de la dose tolérée par l'homme comporte un risque minimal d'effets indésirables (nausées, céphalées, impression de malaise, hypotension orthostatique...) qui seront mieux supportés par le sujet sain.

Pour certains médicaments tel que les anticancéreux, les essais sont réalisés d'emblée sur des malades.

##### **Critères d'inclusion des sujets :**

- Volontaires sains (après réalisation d'examen clinique et bilan biologique)

- Age
- Sexe
- Poids...

#### **Critères d'exclusion des sujets :**

- Sujet ayant un antécédent médical ou chirurgical
- Sujet ayant manifesté des réactions allergiques
- Toute affection évolutive : cardiovasculaire, hépatique, rénale, digestive ou neurologique
- Sujet obèse
- Sujet alcoolique ou fumeur (> 10 cigarettes / j)
- Femme enceinte ou en période de procréation
- Malades mentaux

#### **Résultats attendus des essais de phase I :**

##### Propriétés pharmacodynamiques

- Effets sur les principaux paramètres vitaux : corrélation avec les doses et les concentrations plasmatiques.
- Durée de l'effet, demi-vie
- Dose minimale ayant une activité pharmacodynamique
- Définition de la dose maximale tolérée
- Tests biologiques : retentissement rénal, hépatique, sanguin...

##### Propriétés pharmacocinétiques

- Evaluation des différents paramètres pharmacocinétiques
- Prévoir le mode d'administration compatible dans les essais II et III
- Adaptation de la forme galénique du médicament en fonction des objectifs thérapeutiques ultérieurs
- Prévoir l'organisation d'études cinétiques particulières en phase II et III (IR, IH...)

#### ***B. Les essais cliniques de phase II : Etude de l'efficacité pharmacologique (Efficacité)***

Les essais cliniques de phase II concernent essentiellement l'homme malade, au contraire de phase I.

Il s'agit des premières administrations chez des sujets atteints de pathologies cibles.

Il s'agit d'accroître les connaissances sur les effets pharmacologiques chez le malade en fonction de la posologie ou de la dose administrée.

#### **Objectifs et justifications :**

- 1) Mettre en évidence un ou des effets thérapeutiques
- 2) Déterminer la relation dose/effet et si possible , la relation concentration circulante/effet
- 3) Déterminer la ou les posologies
- 4) Détecter les effets indésirables à court terme
- 5) Evaluer les caractéristiques pharmacocinétiques du produit chez le malade sans ou avec tares.

### **Choix des sujets :**

- Les premières administrations se feront chez des malades sévères et même résistants aux traitements de référence
- Les malades sont sélectionnés ultérieurement :
- Sujets à bas risque : pour éviter des interruptions prématurées à cause d'évènements intercurrents
- Assez homogènes : pour réduire le nombre de sujets et les variations des critères d'activité...

### **C. Les essais cliniques de phase III : Etude de l'efficacité thérapeutique (Comparative)**

#### **Objectifs et justifications :**

- 1) Confirmer les résultats obtenus en phase II dans une grande population de malades
- 2) Evaluation du rapport bénéfice/risque en comparaison à un placebo ou un produit de référence
- 3) Recherche des effets indésirables à large échelle
- 4) Détermination des conditions optimales de prise de m médicament (durée de TRT, modalités d'arrêt, conditions de surveillance...)

#### **Caractéristiques d'un essai clinique en phase III**

- Dernier essai clinique avant AMM
- Essai en situation réelle
- Essai contrôlé (groupe comparatif : placebo, référence)
- Nombre important de malades (plusieurs centres : essai multicentrique)
- Durée importante ( 1 à 3 ans ou plus)
- Essais très lourds (grande rigueur au niveau de toutes les étapes : application des BPC « Bonnes Pratiques Cliniques »)

### ***D. Les essais cliniques de phase IV ou post-marketing : Après AMM (Pharmacovigilance)***

#### **Objectifs :**

- 1) Evaluer les effets indésirables à large échelle, (certains EI rares ne sont observés que pendant cette phase)
- 2) Mieux cerner l'efficacité thérapeutique et la tolérance dans les conditions habituelles d'utilisation
- 3) Préciser le maniement du médicament selon des terrains particuliers (sujet âgé)
- 4) Situer l'activité du nouveau produit par rapport aux médicaments habituellement utilisés dans l'indication thérapeutique visée
- 5) Affiner la posologie
- 6) Tenter de comprendre son mécanisme d'action

## 2. Classement des médicaments

Les médicaments sont soit librement accessibles sans ordonnance (médicaments non listés), soit soumis à une réglementation de prescription, de dispensation, de détention.

Ce classement figure dans l'A.M.M.

### ➤ Les médicaments non listés

Ces médicaments sont en vente libre, disponibles sans ordonnance, remboursables ou non.

Il existe 2 catégories : les médicaments « conseils » prescrits par les pharmaciens aux malades qui demandent conseil au pharmacien à l'occasion d'un symptôme et les médicaments « grand public » dont la promotion est assurée dans les médias et qui sont demandés par les patients-clients aux pharmaciens.

### ➤ Les médicaments listés

Liste I, Liste II, les principes actifs inscrits sur ces 2 listes sont classés « substances vénéneuses », ils présentent des risques de divers ordres (toxique, tératogène, cancérigène, mutagène....).

Les médicaments de la Liste I ont un risque plus élevé, en principe.

Liste des stupéfiants, ce sont des médicaments susceptibles d'entraîner des toxicomanies.

La fabrication, la vente, la détention et l'usage nécessitent une autorisation spéciale.

### ➤ Les médicaments à prescription restreinte

Cette classification est également inscrite dans l'AMM.

Elle comporte 4 régimes :

- **les médicaments réservés à l'usage hospitalier** : la prescription est rédigée par un médecin hospitalier et la délivrance est effectuée par un pharmacien hospitalier (ex. certains antirétroviraux, antibiotiques).

Ces médicaments sont disponibles à la dispensation pharmaceutique hospitalière externe (D.P.H.E.)

- **les médicaments à prescription initiale hospitalière** : la première prescription doit obligatoirement être faite par un médecin hospitalier, son renouvellement par n'importe quel praticien.

Les médicaments sont disponibles dans les pharmacies de ville (ex. les médicaments anticholinestérasiques indiqués dans la maladie d'Alzheimer).

- **les médicaments nécessitant une surveillance particulière** : la prescription est subordonnée à une surveillance biologique (ex numération sanguine, NFS carnet de surveillance) en raison d'une toxicité particulière (cf Vidal mentions de l'A.M.M., ex. un neuroleptique la clozapine).

- **les médicaments nécessitant une compétence particulière** : l'ordonnance est « une ordonnance de médicaments d'exception » (voir section 3.5 page 59). Si la prescription n'est pas rédigée sur ce

document, le médicament ne sera pas délivré (ex. certains immunosuppresseurs ; autre ex. nécessité d'un EEG affirmant le diagnostic de narcolepsie pour obtenir un médicament (modafinil) indiqué dans cette maladie)

D'autres prescriptions que les médicaments sont également rédigées sur une ordonnance : soins infirmiers, examens diagnostiques (biologiques, radiologiques...), hospitalisation, transports, certificats...