

assiphar

# Le Bulletin Le Journal de l' Assiphar

Vendredi 18 mai 2001

Cher(e) collègue,

Vous trouverez dans ce nouveau bulletin les résumés des communications de la journée du 6 avril 2001. Les thèmes étaient la lecture critique du dossier pharmaceutique et l'hémodialyse. Nous remercions les participants venus malgré la grève des transports ainsi que l'ensemble des intervenants pour la qualité de leur communication.

La prochaine aura lieu le vendredi 29 juin 2001 à Paris. Les sujets seront probablement le nouveau code des marchés publics et les dispositifs médicaux. Le programme détaillé vous sera prochainement adressé. De plus, l'association tiendra le même jour son assemblée générale (rapport moral et financier, renouvellement du bureau).

Par ailleurs, le décret du 2 mai 2001 a fixé les modalités d'inscription au concours de praticien hospitalier 2001. La parution du décret des PUI du 26 décembre 2000 et l'intégration des pharmaciens temps partiel au corps des pharmaciens hospitaliers (décret du 28 mars 2001) associés à l'aménagement de la réduction du temps de travail expliquent cette augmentation importante du nombre de postes offerts (Type I : 24 ; Type : 105). Les épreuves écrites auront lieu le 6 novembre à l'espace Jean Monnet à Rungis (rendez-vous à 8 heures)

A très bientôt

Le bureau

## INTRODUCTION : LES ATTENTES DU JURY

Mme le Pr Hansel  
Chef de service de la pharmacie de l'hôpital Lapeyronie -  
Montpellier  
Présidente du jury de concours de PH Novembre 2000.

Le Jury est composé de 24 membres, 6 membres pour 50 candidats. Ils jugent en trinôme (1 PUPH + 2 PH) les candidats. Cette année, 156 candidats se sont présentés à l'écrit.

Durée de l'épreuve dossier médicament = 3 heures. Les dossiers proposés à l'épreuve ne concernent en général ni les médicaments en ATU, ni ceux ayant tout juste obtenu l'AMM mais qui ne seraient pas encore commercialisés. En Novembre 2000, le dossier à analyser était l'Intégrilin®.

L'accent a été mis sur l'importance de bien lire l'énoncé du sujet :

*Enoncé tel qu'il apparaît dans le texte du concours :*  
**"ETUDE CRITIQUE DE TOUT OU PARTIE D'UN  
DOSSIER HOSPITALIER D'UNE SPECIALITE  
PHARMACEUTIQUE AYANT OBTENU  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE"**

*Enoncé que les membres du jury ont composé :*

*" Dans le but d'argumenter le choix d'un médicament au cours d'une réunion du comité du médicament de votre établissement, vous analyserez le dossier allégé de la spécialité intégrilin®.*

*Cette étude critique vous permettra de :*

*- Faire ressortir ses caractéristiques parmi les médicaments antiagrégants plaquettaires anti GP IIb/IIIa.*

*- Conclure à l'intérêt de ce médicament pour votre établissement. Vous préciserez si des informations complémentaires sont nécessaires."*

L'énoncé resté dans l'urne concernait un médicament d'une large classe pharmacologique :

*" Dans le but d'argumenter le choix d'un médicament au cours d'une réunion du comité du médicament de votre établissement, vous analyserez le dossier de la spécialité pharmaceutique : ..... (Mme Hansel n'a pas l'autorisation de dévoiler le nom du médicament)*

*Cette étude critique vous permettra :*

*- de demander les informations complémentaires qui vous seraient nécessaires*

*- de rédiger sous forme de fiche l'essentiel des informations utiles à la présentation du médicament et de faire ressortir les originalités de la spécialité*

- de situer d'un point de vue pharmaco-thérapeutique ce médicament parmi les autres médicaments de la même classe

- de conclure à l'intérêt ou non de ce médicament pour votre établissement"

Les conseils de Mme Hansel sont les suivants :

- Avoir un esprit critique,
- positionner l'Intégrilin® par rapport à Agrastat® et Réopro®,
- ne pas traiter un dossier type mais répondre à l'énoncé,
- analyser en suivant le plan du dossier (la grille de notation suit également le plan)
- positionner la molécule dans la classe thérapeutique
- garder du temps pour conclure

Il serait bon de revoir les grandes classes pharmacologiques et les méthodes d'évaluation des médicaments.

Dans les différentes parties, les informations suivantes sont à donner :

#### ➤ INTRODUCTION

Restituer la PATHOLOGIE, l'EPIDEMIOLOGIE et la physiopathologie

Evoquer les TRAITEMENTS DE REFERENCE s'ils existent

#### ➤ CARACTERISTIQUES PHYSICO - CHIMIQUES

Mais ne pas traiter la qualité du verre ou du bouchon sur 1 page !

S'attarder plutôt sur la STRUCTURE et sur la méthode de DOSAGE si elle existe (particulièrement si un suivi thérapeutique est recommandé)

PRESENTATION

STABILITE

Mais ne développer que ce qui peut avoir un intérêt en pratique.

#### ➤ PHARMACODYNAMIE PHARMACOLOGIE PHARMACOCINETIQUE

Ne développer que ce qui peut avoir un intérêt chez l'homme et ce qui peut être utile au bon usage du médicament

#### ➤ TOXICOLOGIE

RELATIONS / TOLERANCE HOMME

TENIR COMPTE DES INDICATIONS : utilisation chronique ou aiguë pour pondérer les informations toxicologiques. ex : pour Intégrilin®, inutile d'avoir les études de cancérogénèse et de mutagénèse

#### ➤ CLINIQUE

Des points avaient été attribués à l'analyse des études cliniques d'efficacité et tolérance ; ne pas oublier de commenter l'une et l'autre.

**EFFICACITE :** - ANALYSE CRITIQUE ESSAIS  
- ANALYSE RESULTATS

- INDICATIONS

#### TOLERANCE

#### ➤UTILISATION EN PRATIQUE

c'est une partie importante

SCHEMA, CONTRE INDICATIONS, INTERACTIONS / ASSOCIATIONS DANS PATHOLOGIE, INCOMPATIBILITES, PRECAUTIONS EMPLOI

Les RCP ne sont pas fournies avec le dossier le jour de l'épreuve donc avoir en tête les différents chapitres pour la critique du dossier.

#### ➤CONCLUSION

INTERET THERAPEUTIQUE, S M R, A S M R (mots clés actuel). Même si on ne connaît pas les valeurs, il faut essayer d'évaluer les bénéfices thérapeutiques apportés par rapport aux autres médicaments de la classe.

INTERET POUR ETABLISSEMENT : On peut se positionner par rapport à son établissement (pathologies, recrutement de l'établissement)

RECRUTEMENT

PATHOLOGIES TRAITEES

ASPECTS PHARMACO ECONOMIQUES

RAPPORTS : EFFICACITE / TOLERANCE / COÛT, PLACE / CLASSE THERAPEUTIQUE

#### **Finalemment :**

➤ BIEN LIRE L'ENONCE DU SUJET (les candidats en échec n'avaient pas bien lu l'énoncé), ANALYSER LES MOTS CLES (la grille de notation fonctionne par mot clé) et ne pas perdre de temps sur les parties sans intérêt.

➤ SUIVRE LE PLAN DU DOSSIER

➤ ANALYSER LES DIFFERENTES PARTIES

- AVEC ESPRIT CRITIQUE

- AVEC ELEMENTS DE COMPARAISON

(le cas échéant)

- PAR RAPPORT A L'INDICATION

➤ PRECISER LES INFORMATIONS MANQUANTES POUR LE CHOIX EN COMITE DU MEDICAMENT

➤ NE PAS REFAIRE UN "DOSSIER TYPE"

RESUME DU DOSSIER D'A.M.M.

Il n'existe pas de points négatifs mais si une énorme bêtise énerve le jury, il peut noter zéro à la partie concernée.

## ANALYSE DE LA PARTIE GALENIQUE

M le Pr Brossard  
Chef de service de la Pharmacie - Hôpital de Saint  
Germain-en-Laye

La partie galénique n'est à développer que si ça présente un intérêt par rapport à l'utilisation du médicament ; ex : gélule : aucun intérêt ; forme liposomale ou patch transdermique : partie galénique importante.  
Commentaires suivant le schéma rattachant la galénique aux autres parties du dossier.

### 1- Justification :

- de la forme : ex : une gélule n'est pas justifiable sauf si la raison est de pouvoir l'ouvrir
- de la voie d'administration : essayer de faire la part des arguments marketing ; ex : un comprimé hydrodispersible n'a pas toujours d'intérêt
- de la formule : rôle des excipients à commenter SI ils peuvent poser un problème de tolérance.
- des caractéristiques galéniques : ex comprimé osmotique : discuter l'intérêt car conséquence sur la durée d'action.
- essais galéniques : n'en parler que s'ils sont particulier. ex : essais de dissolution comparatifs des comprimés dispersibles.
- Conditionnement – conservation : favoriser la présentation unitaire par rapport aux multiformes. Attention à ne pas être excessif dans les remarques (ex : ça ne sert à rien) car il y a souvent une raison. Faire le lien entre la galénique et les autres parties du dossier.

### 2- Physicochimie du principe actif :

- Solubilité : si insoluble dans l'eau : pas de solution
- Granulométrie : s'y intéresser pour les formes ayant une influence sur la tolérance ou la libération (ex : dispersible, à dissoudre)
- Réactivité physicochimique : par rapport au milieu extérieur (air, humidité, lumière). réactions contenant / contenu (comprimé pelliculé, conditionnement)

3- **Contrôle analytique** : produits de dégradation / conditions de conservation. solvants résiduels de fabrication.

### 4- Toxicologie :

- Excipients nouveaux ou présentant des problème de toxicité. ex : sulfite, crémophore, excipient à effet notoire (dans générique)

### 5- Pharmacocinétique :

- Voie d'administration : ex 5 FU per os

- Cinétique sanguine : vérifier si l'effet prévu par la galénique est observé : ex forme LP ayant réellement une libération sanguine prolongée.
- Absorption / Distribution : intérêt pour les forme liposomale par ex ou pour Interféron PEG.

### 6- Clinique :

- Adéquation : relier la galénique et la pathologie : pour une utilisation chronique, intérêt d'avoir un nombre de prises réduites ; pour les traitements d'urgence, ce sera une voie parentérale.
- Acceptabilité : déterminée en phase IV des essais cliniques ; intérêt en particulier en pédiatrie et gériatrie.

### 7- Tolérance :

Excipient à effet notoire : un texte oblige à informer le patient si un générique contient un excipient à effet notoire par rapport à la molécule princeps.

### 8- Utilisation : correspond aux RCP

- faire le lien entre la galénique et la posologie
- Observance : ex pour antirétroviral
- Administration : pour un injectable, penser à la reconstitution. voie orale / problème de déglutition chez le sujet âgé (privilégier la forme liquide, l'ouverture des gélules). déconditionnement : des spécialités s'y prêtent plus que d'autres.

Exemples :

1/ Médicament générique : Excipient. Etude de bioéquivalence. Présentation.

2/ Forme à libération modifiée :

\* Libération accélérée : ex Feldène dispersible : intérêt ? il n'existe pas de modification sur le délai d'action, ni sur la tolérance. Granulométrie. Forme galénique. Excipient. Essais galénique. Pharmacocinétique. Délai d'action thérapeutique. Administration.

\* Libération prolongée : Voie d'administration (ex Durogésic). Mécanisme d'action galénique. Essais galéniques. Pharmacocinétique. Efficacité thérapeutique. Posologie et observance.

3/ Injectable : Dose galénique. Excipients de solubilisation (ex Crémophore à toxicité propre). Conditions d'administration : modalités de reconstitution / influence du solvant, de la concentration (ex : Etoposide), condition de conservation, interaction contenu / contenant. Stabilité du p.a. Réactivité du p.a.

## ANALYSE DE LA PHARMACOCINETIQUE

A. HULIN

Hôpital Henri Mondor - CRETEIL

### Méthodologie

- Re-situer la population étudiée : animal, volontaires sains, malades,
- Essais de doses
  - dose unique, doses répétées (surtout si traitement chronique),
  - doses croissantes
- Pharmacocinétique linéaire ou non
  - Linéaire : concentration est proportionnelle à la dose,
  - Non linéaire : pas d'adaptation posologique possible,
  - conditionne le suivi thérapeutique

### Analytique

- Méthode de dosage :
  - spécifique
  - sensible : ex Plavix (clopidrogel),  $T_2 < LQ$
  - reproductible
  - linéaire ou non
- Pas ou peu d'interférences avec des composés endogènes ou exogènes

### Absorption

- Absorption (voie digestive) / Résorption (toutes les autres voies),
- Modalités de l'absorption
  - transfert membranaire
  - physico-chimie du médicament
    - hydro-liposolubilité (lieu d'absorption),
    - pKa et pH locaux (solution buvable injectable),
    - exemple : itraconazole
  - forme galénique :
    - LP ou non, pelliculée, cas de la DDI
- Facteurs modifiant l'absorption digestive
  - Alimentation (précautions d'emploi dans mode d'absorption),
  - Âge (étude de cinétique chez personne âgée)
  - interactions médicamenteuses : modification du temps de vidange, modification motilité (antiacides, antiémétiques), pH gastrique
  - pathologie
- Biodisponibilité
  - fraction de la dose qui atteint la circulation et vitesse
  - effet de premier passage hépatique : voies

sublinguale, rectale, transdermique

- Absolue (/forme IV)/relative (/toute autre voie d'administration),
- constante d'absorption  $k_a$ ,  $C_{max}$  et  $T_{max}$  (voir si différence entre volontaire sain et patient traité)
- Voie Pulmonaire
  - Exemple des aérosols (relier granulométrie des particules et site d'action)
- Voie Cutanée
  - Exemple des patchs (Durogésic) et faire études de diffusion,

### Absorption à relier avec :

- Galénique
  - formes LP orales, injectables, aérosols, patchs, excipients...
- Interactions médicamenteuses
  - gastrique : antiacides
  - métabolisme intestinal (antiprotéases, ciclosporine)
- RCP :
  - Mode d'administration (repas, à jeun)
- Suivi thérapeutique
  - s'il existe
  - $C_{max}$ ,  $C_{min}$
- Pharmacodynamie, effets indésirables
  - Biodisponibilité et PD/EI
  - Exemple du saquinavir  $F = 4\%$  (biodisponibilité très faible, donc moins d'effets indésirables qu'une molécule qui a une biodisponibilité plus élevée),

### Distribution

- Fixation aux protéines plasmatiques
  - aspécifique, réversible, réaction d'équilibre
  - albumine, a1 glycoprotéine acide
  - techniques d'études des fu
  - si fixation  $> 95\%$  : interactions médicamenteuses et variations de fu avec risque de toxicité ou d'inefficacité (technique d'étude dont technique de dialyse)
- Fixation érythrocytaire : sg total
- Diffusion tissulaire
  - récepteurs spécifiques, accepteurs, enzymes
  - types de vascularisation des tissus
  - cas particuliers :
    - antibiotiques et sites de l'infection : Concentration et CMI
    - antirétroviraux nucléosidiques

- Volume de distribution
  - $V=(V_p + V_t)fu/fuT$
  - exemples, comparer à  $V_p$  (si  $V_d$  de 5l, ne se distribue que dans le sang, si  $V_d$  de 300l, diffuse partout, à priori)

#### Facteurs de variation

- âge,
- IH, IR, hypoalbuminémie (grossesse, réanimation brûlés sévères),
- interactions médicamenteuses : déplacement des sites de fixation

#### Distribution à relier avec :

- Pharmacologie, pharmacodynamie
- Effets indésirables, toxicologie
- Interactions médicamenteuses
- Situations physiopathologiques

#### Métabolisme

- Objectif : rendre les molécules plus polaires
- 2 types de réaction : phase I et phase II
- Type de métabolites
  - actifs, inactifs, toxiques
- Facteurs de variation (relier avec mode d'administration et précautions d'emploi)
  - facteurs génétiques, âge
  - induction, inhibition
  - rythme circadien
- Prodrogue
- Effet booster (cas Kaletra)
- Lieu du métabolisme :
  - cas du MMF/MPA,
  - intestin, foie, pgp et cytochromes
- Polymorphisme génétique
- Rythme circadien
- Physiopathologies

#### Métabolisme à relier avec:

- Pharmacologie, pharmacodynamie
- Effets indésirables, toxicologie
- Interactions médicamenteuses
- Précautions d'emploi

#### Élimination

- Demi-vie apparente d'élimination
  - si longue : dose de charge (pour atteindre rapidement état d'équilibre)
- État d'équilibre allongé ou raccourci (modifier intervalle d'administration ?),
- A relier à l'intervalle de dose, précautions d'emploi, Surdosage, CI, Interactions médicamenteuses

#### Populations particulières

- Age : enfants, sujets âgés
- Sexe et race
- Femmes enceintes
- Obèses
- IR, IH, Réanimations, brûlés,
- HD, HF à relier PM et fu.

#### Cas particuliers

- Synercid : 2 composés + métabolites (regarder séparément et évolution des 2 produits),
- Enantiomères
- Peptides et anticorps
  - cas Integrilin : bolus + perfusion de 24 h : cinétique étudiée pendant bolus, perfusion et en fin de perfusion.

#### Cas de Bioéquivalence

- Etopophos
  - Volontaires sains ou patients, cross-over
  - Etude clinique, PE, Mode d'administration, stabilité
  - Cmax et AUC
  - tests statistiques
    - CI90% : 0.80-1.25 AUC, 0.70-1.43 Cmax
    - CIW90% < 20 %
    - Test de Schuirmann
- ARAVA, léflunomide
  - Prodrogue, métabolite actif
  - Qté absorbée id à jeun et postprandial
  - T1/2 très longue, dose de charge d'où période de wash out si EI et 3 types de cp.
  - Faible Vd (11l)
  - étude PK linéaire à doses répétées (validation DC et DE)
  - forte fixation protéines plasmatiques :
    - étude chez PAR et IRC, interactions in vitro warfarine, ibuprofène, diclofénac et tolbutamide
  - Métabolisme hépatique via cytochromes
  - Etudes interaction avec cimétidine et rifampicine
  - Populations particulières : Age, IR, IH

#### Conclusion

- Pas de «taux thérapeutiques»
- Du bon sens et de l'interactivité

**ANALYSE DE LA PARTIE  
TOXICOLOGIE ANIMALE ET  
PHARMACODYNAMIE**

V. ARCHER-CORBRION  
hôpital Henri Mondor - CRETEIL

Pharmacologie de sécurité : SNC, cardio-vasculaire et respiratoire ; autres si doutes liés à la classe.

Préalablement à un EC phase I : toxicinétique

**Toxicologie aiguë :**

- Avant toxicité en administration répétée
- Intérêt si intoxication aiguë en clinique
- Méthodologie :
  - DL 50 et dose sans effet létal si possible
  - Tolérance jugée sur survie/mort et critères cliniques (évolution pondérale, activité motrice, état tégumentaire...)
  - observation pendant 14 jours
  - Sacrifice : examen macroscopique des viscères
  - examen histopathologique, biologiques possibles
  - det : dose maximale sans effet toxique
  - 2 espèces de mammifères
  - 2 voies d'administration (sauf si IV)
  - Essai « allégé » chez le chien : DMT ou DMSET

**Toxicité par administration répétée**

- Au moins 2 espèces animales dont 1 non-rongeur
  - 2ème : profil PK proche de l'Homme, sinon rat et chien
- Voie d'administration : celle de la clinique
- 3 doses :
  - 1 faible = 2 à 3 fois la posologie clinique (/poids ou SC corrigée par F)
  - 1 forte : effets toxiques
  - 1 moyenne
- relation durée chez animal / durée chez Homme
- Buts : présence organes cibles, DMSET
- Critères évaluation : cliniques, biologiques, post-mortem
- Etude toxicocinétique : passage effectif, pertinence du modèle
- Cas particuliers : études de distribution tissulaire

**Phase I et II :**

Durée de l'exposition animale		Durée tolérée d'exposition humaine
<i>Rongeur</i>	<i>Non-rongeur</i>	
2 sem	2 sem	Dose unique
2 sem	2 sem	Jusqu'à 2 sem
1 mois	1 mois	Jusqu'à 1 mois
3 mois	3 mois	Jusqu'à 3 mois
6 mois	6 mois	Jusqu'à 6 mois
6 mois	> 6 mois*	> 6 mois

**Phase III :**

Durée de l'exposition animale		Durée tolérée d'exposition humaine
<i>Rongeur</i>	<i>Non-rongeur</i>	
1 mois	1 mois	Jusqu'à 2 sem
3 mois	3 mois	Jusqu'à 1 mois
6 mois	6 mois	Jusqu'à 3 mois
6 mois	> 6 mois*	> 3 mois

**Etudes de tolérance locale**

- Voie la plus pertinente
- préalablement aux essais de phase I

**Génotoxicité :**

- 1 test de mutation génique
- 1 test d'aberrations chromosomiques
- si doute :
  - mutation génique sur bactéries (Ames)
  - aberrations chromosomiques in vitro sur cellules mammifères ou in vitro sur lymphome murin
  - aberrations chromosomiques in vivo sur cellules hématopoïétiques de rongeur

**Remarques :**

- pas de tests sur bactéries si ATB, pendant interférant sur la réplication (inhibiteurs topoisomérases, inhibiteurs métabolisme ADN)
- 2 autres tests in vitro (aberration chromosomiques, mutation génique) sur cellules mammifères 2 types cellulaires différents
- struct d'alerte : tests supplémentaires ou modification protocole
- produits non absorbés : modification de la voie, si exposition suffisante : uniquement tests in vitro

**Cancérogénèse**

- Etude à long terme chez le rongeur : rat
- Choix espèce basé sur critères pharmaco-toxico, métabolisme

- Etude additionnelle :
  - long terme chez autre rongeur
  - court et moyen terme chez rongeur (néonataux, transgéniques... : en développement)
- Si + : étude mécanistique
- 24 à 30 mois (rat),
- 20 animaux/groupe
- voie d'administration identique à la voie en clinique

### Fonctions de reproduction

- Etude des 6 stades : 3 types d'études :
  - fertilité et développement embryonnaire précoce jusqu'à implantation (1 rongeur)
  - développement embryo-fœtal (1 rongeur, 1 non-rongeur)
  - développement pré et post-natal (1 rongeur)

### Cas particulier des médicaments issus des biotechnologies.

- évaluation de la sécurité au cas par cas
- E. reproduction à adapter à la spécificité d'espèces ou Antigénicité du produit
- pas essais de génotoxicité (comme tout peptide)
- test cancérogénèse (produit chimique) non transposables
- 2 espèces pertinentes
- S'il n'existe pas :
  - modèles animaux de la maladie
  - essais de toxicité <14j

### En pratique

- Obtention de l'AMM !
- Toxicité aiguë :
  - p.o : si produit bien toléré pas de DL 50
  - vérifier le volume ou la quantité à administrer!
  - P.A impossible à mettre en solution
  - marge thérapeutique,
  - prédictivité de la « maniabilité »
  - à comparer au conditionnement
  - prodomes : prédictifs organes cibles
- Subaiguë, chronique : administration au long cours

### Mécanisme d'action

- Etudes *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*
- Pharmacologie
  - spécifique : E/D
  - générale : EI

### ➔ Aspects qualitatifs et quantitatifs

### Ex : interaction ligand - récepteur

- protéine membranaire associée à un message

- liaison :
  - saturable,
  - stéréosélective,
  - spécifique,
  - sensible au pH, à la température
- agoniste, antagoniste, agoniste partiel
- affinité (Kd) et activité intrinsèque

### Liaison PK - PD

- Relation claire entre concentration et efficacité
- Ex : ATB
- CMI : plus faible concentration d'ATB capable d'inhiber la croissance de 50 % des souches de l'échantillon étudié
- CMI<sub>c</sub> : souche sensible  
CMI > C : souche résistante  
c < CMI ≤ C : souche intermédiaire
- In vivo : diffusion de l'ATB au niveau du foyer infectieux :
  - ➔ QI = taux/CMI
- Paramètre PD considéré comme relié à l'activité thérapeutique (cardio-vasculaire, hormonal...)

### Etudes comparatives

- faire attention aux biais :
  - molécule
  - concentration, voie d'administration

### Cas des molécules issues du génie génétique :

- mécanisme d'action spécifique
- production

## ANALYSE CRITIQUE DES ESSAIS CLINIQUES D'EFFICACITE ET DE TOLERANCE

C. GUERIN  
Pharmacie - Hôpital COCHIN - PARIS

### OBJECTIFS

- Etablir une «grille» d'analyse
- Interpréter les données d'un essai clinique
- Analyser la qualité de l'essai présenté
- Valider les conclusions de l'essai
- Reconnaître les biais
- Appliquer l'information issue de l'essai clinique dans la pratique quotidienne du pharmacien hospitalier

### BUT de l'EXPOSE

Donner au pharmacien hospitalier une méthode d'analyse d'un essai clinique utile à sa pratique quotidienne

## PLAN DE LA GRILLE

- Titre de l'essai
- Introduction
- Objectif
- Méthode
- Randomisation
- Caractéristiques des patients
- Ethique : CCPPRB
- Analyse des écarts au protocole et perdus de vue
- Résultats : efficacité et tolérance
- Discussion
- Conclusion

### Titre de l'essai

- Succinct
- Explicite sur le contenu de l'étude
- Sans contresens possible
- Discriminant par rapport aux études antérieures

Exemple de titre «malheureux»

«développement et amélioration apportés à un programme informatique d'assistance individualisée à la fabrication de solutés de nutrition parentérale pédiatrique»

**Pour faire plus court : «nutrition parentérale pédiatrique assistée par ordinateur»**

Exemple de titre «prêtant à contresens»

«Evaluation du placebo dans le traitement de l'HTA» **Au lieu de «HTA et effet placebo»**

Exemple de titre «discriminant»

«efficacité et tolérance des HBPM dans la prophylaxie de la maladie thromboembolique après prothèse totale de hanche» *plutôt que «efficacité et tolérance des HBPM, de l'héparine et de la warfarine dans la prévention de la MTE en chirurgie orthopédique»*

### Introduction

- Donne les arguments de la recherche
- «le rationnel»
- Informe des données de la littérature sur le sujet de la recherche
- Annonce ce qui est recherché

### Objectif

Il est indispensable de le connaître  
c'est l'hypothèse testée par la recherche

Des objectifs secondaires peuvent être cités

### Matériel et Méthode

- Sélection des sujets
  - Obtenir un échantillon représentatif
  - Critères d'inclusion :
    - Précis
    - Traitements concomitants
  - Critères de non inclusion : ne visent pas à exclure des patients qui n'auraient pas été inclus !

- Sujets à protéger
- Pathologie pouvant s'aggraver sous traitement
- Pathologie ou traitement antérieur = facteur de confusion
- Caractéristiques des patients
  - Tableau de présentation des données
  - Age, sexe, race, variables confondantes
  - Chiffres absolus, moyenne, %, déviation
  - Doit démontrer l'équivalence entre les groupes
- Randomisation
  - Ne pas sélectionner les sujets
  - Donner une égalité de chance de recevoir un traitement ou un autre au sein d'une même population de sujets sélectionnés
  - double aveugle : «étalon or»
  - Surtout si le critère de jugement est subjectif
  - simple aveugle : biais dû à la connaissance du médecin
  - non aveugle (= ouvert) : méthode obligée parfois
  - biais sur les effets indésirables
  - biais sur l'efficacité présumée en faveur de l'essai

### L'ESSAI RANDOMISE EN DOUBLE AVEUGLE

- Objectif : étudier l'efficacité et la tolérance
- Phase II ou III : essai pivot
- Choix du comparateur
  - Placebo : valable et suffisant si :
    - Médicament innovant
    - Absence de démonstration d'efficacité par d'autres médicaments
    - Effet placebo majeur dans la pathologie étudiée
  - Médicament de référence
    - Est-ce LA référence ?
    - Pertinence du choix de la référence
    - Validité internationale ?
  - Modalités de la randomisation
  - Modalités du double aveugle

### calcul du nombre de sujets

- Phase II : de 20 à 60
- Phase III : > 100
- Le nombre dépend de la différence entre les traitements, testée par l'hypothèse de départ
- Le nombre dépend du risque  $\alpha$  (risque de conclure à tort à une différence) et de la puissance de l'essai, risque de ne pas conclure à une différence existante

### Ethique et CCPPRB

- Essai approuvé par un comité indépendant
- Consentement des sujets obtenus
- Contrôle l'équivalence en terme de «bénéfice-

- risque» d'être dans un groupe ou un autre
- Avis sur l'arrêt d'un essai si déséquilibre
  - (rôle aussi d'un comité scientifique indépendant)

### Critères d'évaluation

- Critères objectifs :
  - Décès à x jours
  - Durée d'hospitalisation
  - ECG, peak-flow
  - Mesure standardisée (parfois en aveugle)
  - Méthode de référence diagnostique
- Mesure de départ «baseline» = validité de l'étude

### Analyse des sorties d'essai

- Renseigner les écarts au protocole :
  - Inclusions à tort
  - Erreurs d'attribution des traitements...
- Décrire les sorties d'essai
  - Effets indésirables
  - aggravation de la maladie
  - Complications
  - Désaffection pour l'étude
  - Contraintes de l'essai (manque de suivi des visites, du traitement)
- Analyser les perdus de vue

### Résultats de l'essai

- Pas d'opinion personnelle
- Pas de discussion
- Présentation en «intention de traiter»

ITT = Interprétation sur tous les patients désignés pour recevoir un traitement qu'ils aient ou non été suivis et qu'ils aient ou non pris leur traitement

Per protocole = interprétation sur les patients ayant suivi l'essai

- Présentation sous forme graphique, tableau figure, en rapport avec le texte, claire.

Biais possibles sur les axes des graphiques

- Significativité statistique :  $p < 0,05$

Il n'y a pas plus de cinq chances sur 100 pour que le hasard seul produise cette différence

– Pour un risque alpha de première espèce = 5% qui est la probabilité de conclure à tort

– Pour un risque beta (puissance) qui est la probabilité de mettre en évidence entre deux traitements une différence qui existe réellement

– Attention : 2 traitements ne sont pas équivalents parce qu'on obtient pas de différence entre eux !

- Significativité clinique

– Ex : essai chez des médecins américains de l'efficacité de l'aspirine (325 mg 1/2j) en prévention de la mortalité cardio-vasculaire

– Peut-on extrapoler aux femmes ?

– Ex : démonstration de l'efficacité d'un traitement dans les formes sévères d'une maladie.

- En est-il de même dans les formes moins

sévères ?

- Effets indésirables
  - Tous sont à reporter (y compris ceux dus au placebo)
  - La méthode de recueil des effets indésirables doit être donnée
    - Prospective : carnet patient
    - Rétrospective : biais possible --> ITT diminue les biais

### Discussion

- Bases de la littérature
- Significativité clinique de l'étude
- Position des résultats par rapport aux études antérieures
- Analyser les problèmes de l'essai et leur influence sur les résultats :
- Résultats inattendus, écarts au protocole...

### Conclusion

- Concise
- Supportée par les résultats
- Sans généralisation
- Aborde le coût, observance, effets indésirables..
- Critiquer la durée de l'essai pour l'évaluation de la tolérance
- Définir si de nouvelles études apparaissent nécessaires
- Références : éviter de trop «s'auto citer !»

### GRILLE DE QUALITE

- Aucun essai n'est parfait
- Défaut majeur doit être repéré
- Extrapolation dépend :
  - Validité interne de l'essai (absence de biais)
  - Jugement clinique
- Analyse par sous-groupe à prévoir par une stratification sur le facteur confondant
- Analyse intermédiaire à prévoir et risque alpha et seuil de significativité en rapport avec le nombre d'analyse prévue

## LES TECHNIQUES DE DIALYSE

M. THUILLET, Fresenius

### La fonction rénale normale

- Excrétion des déchets du métabolisme azote : urée - acide urique - créatinine -toxine urémique
- Régulation de l'équilibre hydro-électrolytique
- Fonction endocrine et métabolique
  - Système rénine angio-tensine
  - Intervenant dans l'élaboration de l'érythropoïétine

- Fabrication du 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (synthèse de la vit D)

### Une fonction rénale anormale

- Accumulation des déchets azotés: urée - acide urique - créatinine - toxine urémique
- Troubles de l'équilibre hydro-électrolytique
- Dysfonctionnement endocrinien et métabolique
  - HTA
  - Anémie
  - Déséquilibre phospho - calcique

### L'insuffisance rénale chronique

- Perte définitive de la fonction rénale due à une maladie (glomérulonéphrite, néphrite interstitielle, diabète, hypertension artérielle,...), un accident ou une allergie.
- Conséquences:
  - A court terme: intoxication par hyperkaliémie et par urémie.
  - A moyen et long terme: déséquilibre phospho calcique, amylose, dénutrition, maladies neurologiques,...
- L'IRC touche aujourd'hui 23.000 personnes qui sont traitées par hémodialyse (90%) ou par dialyse péritonéale (10%).
- Chaque année la greffe permet à 1650 personnes de retrouver une fonction rénale normale.

### La dialyse

- Elimination des déchets du métabolisme azote par épuration sanguine à l'aide d'une membrane filtrante.
- Maintien de l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique par l'utilisation de mécanismes physiques.

### Mécanismes d'échanges

Diffusion

Ultrafiltration (convection)

**Problématique :** Epurer des molécules de différents poids moléculaires

### HEMODIALYSE

Echanges entre le sang et une solution de composition électrolytique voisine de celle du plasma (dialysat).

Méthode itérative :

- 3 séances de 4 heures par semaine
- En centre - en autodialyse - à domicile

Régulation de l'équilibre hydro-électrolytique

Bonne élimination des petites molécules (urée - acide urique - créatinine - toxines urémiques)

Faible élimination des moyennes molécules (vitamine B<sub>12</sub> - β<sub>2</sub> microglobuline)

### HEMOFILTRATION

Convection de 30 l + Réinjection d'une solution stérile et exempte d'endotoxines bactériennes (volume moyen: 25 l)

Méthode itérative :

- 3 séances de 4 heures par semaine
- En centre uniquement

Méthode en aiguë: en réanimation

Régulation de l'équilibre hydro-électrolytique.

Bonne élimination des moyennes molécules (vitamine B<sub>12</sub> - β<sub>2</sub> microglobuline).

Moyenne élimination des petites molécules (urée - acide urique - créatinine - toxines urémiques)

### HEMODIAFILTRATION STANDARD

Echanges entre le sang et une solution de composition électrolytique voisine de celle du plasma (dialysat) + convection de 15 l + réinjection d'une solution stérile et exempte d'endotoxines bactériennes (environ 10l)

Méthode itérative: 3 séances de 4 heures par semaine

Régulation de l'équilibre hydro-électrolytique

Bonne élimination des petites molécules (urée - acide urique - créatinine - toxines urémiques)

Bonne élimination des moyennes molécules (vitamine B<sub>12</sub> - β<sub>2</sub> microglobuline)

### HEMODIAFILTRATION EN LIGNE

Echanges entre le sang et une solution de composition électrolytique voisine de celle du plasma (dialysat) +

ultrafiltration de 25 l + réinjection d'une

solution obtenue par double filtration du dialysat (environ 20l)

Méthode itérative: 3 séances de 4 heures par semaine

Régulation de l'équilibre hydro-électrolytique

Bonne élimination des petites molécules (urée - acide urique - créatinine - toxines urémiques)

Bonne élimination des moyennes molécules (vitamine B<sub>12</sub> - β<sub>2</sub> microglobuline)

## TRAITEMENT D'EAU EN DIALYSE

M. THUILLET, Fresenius

### Définition

► Un traitement d'eau pour dialyse est un ensemble de différentes techniques de filtration qui, assemblées entre elles, permettent de purifier l'eau destinée à la consommation humaine afin d'atteindre une qualité physico-chimique et microbiologique répondant à un ensemble de recommandations ( Pharmacopée Eur. 3ème édition et circulaires DGS/DH/AFSSAPS n°337 et n° 311).

►► Qualité physico-chimique

►► Qualité microbiologique

Standard	Germes	Endotoxines
⇒ Eau pour hémodialyse (Pharmacopée européenne 3 <sup>ème</sup> édition)	≤ 100 UFC / ml	≤ 0.25 UI / ml
⇒ Eau pour HF / HDF en ligne Circulaire DGS / DH / AFSSAPS n° 311 Ministère de l'emploi et de la solidarité (juin 2000)	≤ 100 UFC / l	≤ 0.25 UI / ml

## Le prétraitement

➡ Le rôle du pré traitement est d'adapter la composition physico-chimique de l'eau de ville pour assurer le bon fonctionnement de la centrale d'eau.

➡ Son objectif est d'obtenir impérativement et quelle que soit l'eau à traiter, une qualité physico-chimique répondant à des critères bien définis.

➡ Un pré traitement parfaitement étudié va également garantir la durée de vie de la centrale et son coût d'exploitation.

## L'osmoseur

L'eau pré traitée qui entre dans l'osmoseur doit posséder les caractéristiques physico chimiques suivantes:

Dureté:	<2° TH
Fer:	<0.1 mg/l.
Turbidité:	<1JTU
Sels Dissous Totaux (TDS):	<1500mg/l.
Fouling Index (indice colmatage)	<3
Chlore	<0.1mg/l
pH:	2 à 11
Température	5 à 35°C

## La distribution

➡ Les réseaux de distribution doivent être étudiés pour permettre d'acheminer l'eau traitée jusqu'aux générateurs, sans risque d'altération de ses propriétés physico-chimiques et bactériologiques.

Pour cela il est impératif de respecter scrupuleusement deux exigences principales:

1/ Une configuration des conduits hydrauliques évitant tout by-pass, toute zone de stagnation de l'eau (courbes à grand rayon, longueur minimale,...). Une circulation permanente de l'eau permet d'enrayer la prolifération bactérienne.

2/ Minimisation des possibilités d'adhérence des bactéries et de la formation de biofilm sur les parois internes des canalisations.

### PVC- polychlorure de vinyle de qualité pharmaceutique:

Avantages: \* Facile à mettre en œuvre.  
\* Économique.

Inconvénients: \* Supporte uniquement la désinfection chimique.

\* Un assemblage multipliant les zones à risque d'accrochage .

### PEX - Polyéthylène Réticulé:

PER = PEHD (99%) + Peroxyde Di-tert butyle (0,5%) + antioxydant (0,5%)

Le Peroxyde assure la réticulation au cours de l'extrusion

L'antioxydant assure la bonne tenue du tube à haute température

Avantages : - Bonne stabilité mécanique (P: 10 bars à T: 95°C).

- Très bon état de surface limitant le risque de formation de biofilm.

- Conditionné sous forme de couronnes permettant l'installation de grande longueur sans coupe ni collage.

- Résistance aux agents nettoyant et désinfectant (eau chaude jusqu'à 90°C, acide peracétique).

### INOX:

Acier inox 316L = Alliage de Nickel et de Chrome stabilisé au molybdène.

Avantages: - Très bonne caractéristiques de résistance mécanique à la pression et à la température.

- Très bonne résistance aux agents nettoyants et désinfectants (soude, peroxydes, ozone, chaleur) excepté l'eau de javel.

- Montage de boucles sans colle, sans emboîture et comportant des éléments facilement démontables.

- Surface interne très lisse peu favorable à l'accrochage du biofilm.

## La désinfection

La désinfection des installations peut être réalisée par 3 procédés:

- Chimique: permet de désinfecter le pré-traitement (tous les 3 mois), l'osmoseur et la boucle de distribution (1 fois par semaine). Elle est réalisée avec Dialox (3%), parfois Puristériel (2%). La désinfection en ligne des générateurs peut être réalisée.

- Thermique 90°C: permet de désinfecter uniquement la boucle de distribution (jusqu'à 1 fois par jour). La désinfection en ligne des générateurs peut être réalisée.

- Thermique 121°C: permet de désinfecter la boucle de distribution (jusqu'à 1 fois par jour).

## Aspects légaux

En France, l'eau pour dialyse doit répondre à 4 ensembles de recommandations:

➡ Pharmacopée Européenne\_3<sup>e</sup>Ed.

- Ensemble de recommandations sur la qualité physico-chimique de l'eau produite.

- Recommandations sur la microbiologie:

Contamination bactériologique: < 100 UFC/ml

Endotoxines bactériennes: < 0,25 UE/ml

➡ Directive DGS /DH / AFSSAPS n°337 - 20 juin 2000.

Guide de recommandations pour la production d'eau pour la dialyse. Il décrit les acteurs et leurs responsabilités.

- Présentation des aspects techniques.

- Démarches pour la mise en œuvre d'un traitement d'eau:

• Élaboration d'un cahier des charges

• Achat

• Réalisation - mise en fonctionnement

Fonctionnement surveillance et contrôle d'un traitement d'eau

Nombre de séances réalisées par an	Analyses physico-chimiques simplifiées	Analyse bactériologique	Recherche des endotoxines	Analyses complètes Pharmacopée
< 200 (domicile)	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	-
200 à 1000	2 fois par an	2 fois par an	2 fois par an	-
1000 à 10000	4 fois par an	4 fois par an	4 fois par an	1 fois par an
Plus de 10000	12 fois par an	12 fois par an	12 fois par an	4 fois par an

#### Relations avec les patients dialysés

➔ Directive DGS / DH / AFSSAPS n° 311 - 7 juin 2000.

- Ensemble de recommandations relatives aux techniques d'hémodiafiltration et d'hémodiafiltration en ligne.
- Décrit les modalités de mise en œuvre de ces techniques et donne les recommandations suivantes pour l'eau utilisée dans cette technique.

#### Phase de validation de la technique

Analyses physico-chimiques	Analyses bactériologiques	Recherche des endotoxines
Conformité à la monographie de la Pharmacopée Européenne « Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse » (3 <sup>e</sup> édition -1997 + addendum 2000)	Pendant un mois minimum, une analyse hebdomadaire de l'eau prélevée au départ du réseau de distribution. La contamination doit être inférieure à 100 UFC/l. (1)	Pendant un mois minimum, une analyse hebdomadaire de l'eau prélevée au départ du réseau de distribution. Le taux d'endotoxines doit être inférieur à 0.25UI/ml.

#### Technique de routine

Analyses physico-chimiques	Analyses bactériologiques	Recherche des endotoxines
Contrôle trimestriel de la conformité à la monographie de la Pharmacopée Européenne « Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse » (3 <sup>e</sup> édition -1997 + addendum 2000)	Une analyse mensuelle de l'eau prélevée au départ du réseau de distribution. La contamination doit être inférieure à 100 UFC/l	Une analyse mensuelle de l'eau prélevée au départ du réseau de distribution. Le taux d'endotoxines doit être inférieur à 0.25UI/ml.

➔ Directive MDD93/42.

- Le respect de cette directive conduit à porter le marquage CE sur un ou plusieurs matériels suivants:

- Osmoseur
- Réseau de distribution
- Bornes de distribution

- Application de cette directive non obligatoire. C'est un choix du fabricant.

- FMC a fait le choix d'apposer le marquage CE sur l'ensemble de sa gamme.

La directive MDD 93/42 prévoit ainsi pour tout matériel médical:

1- Mise en place d'un système d'assurance qualité pour la production

La production au sens large: Recherche, développement, production, contrôle, distribution et service après vente. La norme ISO est le plus souvent utilisée.

2- La réalisation d'une analyse de risque à son utilisation: Etudier tous les risques d'erreur sur le produit...

3- Définition d'un cadre d'utilisation et d'une notice d'instructions qui regroupe:

- Les fonctions du produit.
- Son mode d'utilisation.
- Ses limites de performances.
- Les précautions d'utilisation.

En cas de problème sur le dispositif médical marqué CE -  
- Fiche de matériovigilance.

- Analyse par l'unité matériovigilance de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) qui recherche l'origine du défaut :

1- Défaut produit: Responsabilité du fabricant  
Mise en place d'actions correctives

2- Non respect des instructions d'utilisation:  
Responsabilité de l'utilisateur

### ASSURANCE QUALITE EN HEMODIALYSE Présentation des circulaires de juin 2000

Catherine CUVELIER  
Pharmacie - Hôpital de Lagny

#### Qualité de l'eau

##### ◆ Hémodialyse

traitement de l'Insuffisance rénale sévère

##### ◆ Eau pour hémodialyse

sert à diluer une solution concentrée d'électrolytes au 35<sup>ème</sup> ⇒ dialysat

##### ◆ Echanges sang - dialysat

le dialysat permet de restituer des électrolytes au patient et d'épurer le sang de ses substances indésirables

le sang du patient dialysé est en contact à travers une membrane avec 30 000 à 40 000 litres d'eau par an

⇒ la qualité de l'eau utilisée en HD est donc essentielle

##### ◆ Production et utilisation en continu

l'eau du réseau ne peut être utilisée directement du fait de sa concentration élevée en matières organiques et minérales et du risque d'accumulation de ces contaminants chez le patient

elle doit être traitée afin de présenter des propriétés physico-chimiques et bactériologiques appropriées

➔ système d'assurance qualité

#### Mécanismes de transfert

◆ **Diffusion** (ou conduction), transfert passif des solutés du sang vers le dialysat au travers d'une membrane

de dialyse, sans passage de solvant

- ◆ **Convection** (ou ultrafiltration), transfert simultané d'un solvant et d'une fraction des solutés qu'il contient

#### Techniques d'hémodialyse

- ◆ **Hémodialyse conventionnelle**, transfert par diffusion ; le dialysat circule à l'intérieur d'un dialyseur en direction opposée à celle du sang et en circuit ouvert
- ◆ **Hémofiltration**, épuration du sang par convection ; le patient perd un volume important qui est compensé par la ré-injection d'un volume équivalent d'un soluté de substitution dont la composition est proche d'une solution de dialysat
- ◆ **Hémodiafiltration**, technique associant l'hémodialyse et l'hémofiltration ; elle nécessite à la fois un dialysat et un liquide de ré-injection
- ◆ Hémodiafiltration en ligne

#### Réglementation

- ◆ Pharmacopée européenne 2000 : monographie « Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse. »

ce texte fixe des recommandations quant à la qualité physico-chimique et bactériologique de l'eau d'HD

Limites à respecter : - limites physico-chimiques  
- limites microbiologiques

- ◆ Circulaire du 20 juin 2000 relative à la diffusion d'un guide pour la production d'eau pour l'hémodialyse des patients insuffisants rénaux
- ◆ Circulaire du 7 juin 2000 relative aux spécifications techniques et à la sécurité sanitaire de la pratique de l'hémofiltration et de l'hémodiafiltration en ligne dans les établissements de santé

#### Les principaux acteurs

- ◆ **Le néphrologue** a une responsabilité vis à vis de tous les éléments intervenant dans le processus
- ◆ L'ingénieur biomédical
- ◆ Le responsable qualité
- ◆ L'infirmier
- ◆ L'équipe d'hygiène hospitalière
- ◆ Le CLIN
- ◆ **Le pharmacien**

« Le pharmacien est responsable de la vérification du respect des dispositions de la Pharmacopée européenne en ce qui concerne la qualité de l'eau pour la dilution des solutions concentrées pour hémodialyse. »

« L'équipe d'hygiène et le CLIN doivent veiller à ce que les dispositions mises en œuvre ne soient pas à l'origine de risques nosocomiaux ; ce sont des interlocuteurs de référence par rapport aux risques infectieux. »

#### Mise en œuvre d'un traitement d'eau

Participation du pharmacien :

- ◆ à l'élaboration du cahier des charges - Maîtrise de la conception
- ◆ aux procédures d'achat
- ◆ il est responsable de la réception et de la mise en fonctionnement de l'installation

#### Elaboration du cahier des charges

- ◆ **Description de la situation existante :**

La qualité de l'eau d'HD dépend

- ✓ de la **qualité de l'eau du réseau et des variations de cette qualité.**

→ l'eau potable doit respecter la réglementation européenne. Les directeurs des établissements hospitaliers sont tenus de faire procéder à des analyses de l'eau de réseau de distribution à l'intérieur de l'hôpital au moins 3 fois/an ; il est possible de se procurer les bulletins des analyses réglementaires de l'eau de ville

→ dans certaines conditions des teneurs plus élevées peuvent être tolérées pour l'eau de consommation humaine mais cela nécessite une adaptation particulière du traitement de l'eau pour HD

→ exemple de l'aluminium à l'origine de nombreux décès chez les dialysés par encéphalopathie dans les années 70 et d'ostéopathie : la production d'eau d'alimentation nécessite l'utilisation de sels d'Al ⇒ AL en quantité plus importante dans l'eau potable ⇒ adaptation du traitement de l'eau pour HD

- ✓ du **réseau interne de l'hôpital**

la complexité et la vétusté du réseau peuvent favoriser la contamination microbienne de l'eau ; les principales causes sont :

- entartrage des conduits et de la robinetterie
- biofilm sur la paroi des canalisations
- stagnation de l'eau dans les bras morts
- retours d'eau dans le réseau, travaux
- corrosion

- ✓ description des contraintes d'environnement (risques d'inondation, hygiène du local...)

- ✓ les conditions d'évacuation des rejets doivent être précisées

- ◆ **Objectifs recherchés**

- ✓ qualité des eaux
- ✓ performances techniques de l'installation
- ✓ maintenance
- ✓ sécurité

#### Achat

- ◆ Appel d'offres (voir nouveau code des marchés)

publics) sur performances, avec description de l'installation ou sur un type d'appareil ; marquage CE de l'installation

- ◆ Jugement des offres sur des critères financiers et techniques

### Réalisation et vérification de l'installation

- ◆ « Le programme global de réception doit être établi par le pharmacien.....Sa durée est suffisante pour permettre de valider l'installation. »
  - ◆ Réception : il est recommandé de procéder à une réception provisoire et de prononcer une réception définitive qu'après une période d'essai
    - ✓ qualification technique = vérification la conformité de l'installation au cahier des charges
    - ✓ qualification opérationnelle = vérification les différents modes de fonctionnement de l'installation (alarmes, fonctionnement des vannes...)
    - ✓ qualification de performance = vérification du résultat, ne peut être envisagée qu'après une période d'essai au terme de laquelle la réception définitive sera prononcée ; les analyses sont effectuées par un laboratoire choisi par le pharmacien
- réception définitive

### Le fonctionnement - La surveillance et le contrôle

- ◆ Le pharmacien doit s'assurer en routine :
  - ✓ de la conformité de la qualité de l'eau consistant en la vérification d'un nombre limité de paramètres de qualité permettant de vérifier les performances des appareils de traitement et les conditions de leur exploitation
  - ✓ que les règles techniques fixées et les procédures définies sont respectées (suivi du fonctionnement de l'installation par les dispositifs de mesures intégrés aux appareils, changement des filtres, régénérations des résines, désinfection et contrôle de l'absence de trace de désinfectant...
- ◆ Actions correctives et préventives mises en œuvre dans certains cas :
  - ✓ manifestation clinique susceptible d'être liée à l'eau (réaction fébrile ou allergique, hémolyse...)
  - ✓ pollution accidentelle d'une eau de distribution publique - changement important et brutal de sa qualité - arrêt de la distribution d'eau ; l'efficacité des appareils de traitement de l'eau peut de pas être suffisante et les dispositions de la Pharmacopée peuvent ne pas être respectées, la DDASS doit alors s'assurer que les responsables des installations ont été prévenus
  - ✓ dépassement des limites de qualité de l'eau de dialyse produite par rapport à la situation habituelle

Dans toutes ces situations, une analyse de risques doit être effectuées par les responsables concernés ; en dernier

ressort, la décision d'utiliser ou non l'eau en cause relève du nephrologue

### Hémofiltration et hémodiafiltration en ligne

- ◆ Fabrication extemporanée du liquide de réinjection à partir du dialysat
  - ◆ Injection au patient « d'eau provenant du réseau de distribution »
- exigences très strictes vis-à-vis de la qualité de l'eau, du dialysat et du liquide de réinjection

### Qualité exigée

- ◆ Limites physico-chimiques : celles de la Pharmacopée
- ◆ Limites microbiologiques :celles de la Pharmacopée sauf
  - ✓ eau et dialysat : contamination microbienne < 100 UFC/litre
  - ✓ solution de substitution : contamination microbienne = 0 endotoxines bactériennes < 0.05 UI/ml

### Fréquence des contrôles : validation de l'installation

- ◆ Eau d'alimentation des générateurs de dialyse
  - ✓ analyse physico-chimique
  - ✓ microbiologie et endotoxines 1 fois par semaine pendant au moins 1 mois
- ◆ Solution de substitution
  - ✓ séance fictive 2 jours de suite

#### en routine

Fréquence	Eau	Dialysat	Solution de substitution
quotidienne	conductivité		
mensuelle	endotoxines et microbio	endotoxines et microbio	endotoxines et microbio
tous les 2 mois			séance fictive
trimestrielle	analyse physico-chimique		

### Bibliographie

- ◆ Circulaire DGS/DH/AFSSAPS n°311 du 7 juin 2000 relative aux spécifications techniques et à la sécurité sanitaire de la pratique de l'hémofiltration et l'hémodiafiltration en ligne dans les établissements de santé. Maîtrise du procédé.
- ◆ Circulaire DGS/DH/AFSSAPS n°337 du 20 juin 2000 relative à la diffusion d'un guide pour la production d'eau pour l'hémodialyse des patients insuffisants rénaux.
- ◆ Monographie Pharmacopée européenne 2000 : « Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse »
- ◆ Petitclerc T. 1998. Hémodialyse : principes généraux et modalités de traitement. *Médecine thérapeutique 7* : 557-566
- ◆ Cuvelier C. 1999. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie : « Suivi pharmaceutique d'une nouvelle centrale d'eau pour hémodialyse »

## UTILISATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX EN HEMODIALYSE

S. RASPAUD

Pharmacie - Hôpital du Kremlin - Bicêtre

### 1/ Les générateurs de dialyse :

le pharmacien en règle générale n'est pas consulté dans le choix de ce type d'appareillage. Les biomédicaux s'en chargent !

### 2/ Les matériaux

- La tubulure
- La structure de soutien (qui entoure la membrane) : corps des capillaires, cadre des plaques en polyéthylène (PE), résine d'empotage
- la membrane pour hémodialyse

### 3/ les membranes pour hémodialyse

#### a) Caractéristiques des membranes

HD : Hémodialyse

HF : Hémofiltration

HDF : Hémodiafiltration

#### - Caractéristiques structurelles :

\* Les membranes cellulosiques (les plus anciennes)

- HD – HDF
- Triacétate de cellulose
- Hemophan°, cuprophan° (problème de bio-incompatibilité)
- Acétate de cellulose
- Esters de cellulose saponifiés

\* Les membranes synthétiques (les principales)

HD – HF – HDF

- Polyamide : les moins chères (PA)
- Polysulfones : PS
- Polyacrylonitrile (PAN) : AN69°, PAN 15°, SPAN°
- Polyméthylméthacrylate (PMMA)

#### - Caractéristiques structurelles

- Porosité : conditionne la perméabilité hydraulique
- Symétrie des membranes : AN69 = symétrique / PS, Pan = asymétrique : Conditionne l'épaisseur de la membrane
- Epaisseur : conditionne la perméabilité de diffusion de la membrane
- Diffusion = coefficient de perméabilité / épaisseur → joue un rôle surtout pour les membranes symétriques

#### - Caractéristiques électrochimiques :

- Hydrophilie
  - Charge : majoritaire + ou –
- interaction → conditionne le comportement vis à vis des grosses molécules à épurer
- Cellulose = hydrophile
- Synthétique : PAN, PMMA, PA, PS = hydrophobe
- membrane intermédiaires

### b) Conséquences cliniques pour les patients :

- Activation du complément
- Privilège des membranes cellulosiques (groupements-OH)
- Réaction de type anaphylactoïde
- + fréquent avec les membranes de haute perméabilité (chargées - : AN69, PMMA)
- Epuration des molécules de MM élevée :
- Les membranes synthétiques au seuil de coupure élevée ( ? ? )
- exception : PMMA / B2 microglobuline
- PS low flux et PC : faible perméabilité
- Acétate de cellulose : haute perméabilité

+++ IL EST IMPORTANT DE COLLABORER AVEC LES CLINICIENS LORS DES APPELS D'OFFRE SUR LES MEMBRANES DE DIALYSE

### c) Perspectives sur les membranes : modification par greffage

Schéma de fabrication :

- solubilisation du polymère
- précipitation du polymère sous forme solide
- caractères géométriques
- greffage des radicaux fonctionnels directement sur la membrane :

ex : Duraflo II° (baxter) : greffe héparine sur la membrane fixée sur membrane de PS

ex : Excebrane° (térumo) : greffe des radicaux de vit E (antiradicalaire)

### d) Allergie aux matériaux constitutifs

- agents stérilisants : OE oxyde d'éthylène : 80% des patients présentent 1 symptôme allergique à OE et 25 à 20% des patients asymptomatiques possèdent des Immunoglobulines spécifiques anti-OE (ex : résine PUR)
- isocyanates (résine d'empotage)
- phtalates : plastifiant du PVC
- membrane de cellulose

En raison des risques important d'allergie à OE, il est important de rincer au NaCl l'ensemble du circuit avant chaque séance d'hémodialyse !!

NB : membrane de dialyse = UU → problème : il existe des centres qui réutilisent les membranes sur un même malade (NSFP)

### e) Stérilisation des membranes

- OE
  - Rayons gamma : risque de feutrage, rétrécissement des pores
  - Vapeur
- But : pas de résidu de stérilisation sur la membrane pour des raisons de bio-incompatibilité

### f) Conclusion :

- apport des membranes synthétiques
- Greffage des membranes

- Voie de recherche : greffe héparine (anticoagulation), antiradicalaire (vit E), diminuer la surf de contact
- Les problèmes de bio-incompatibilité sont dus à la membrane, au dialysat, aux tubulures, au procédé de stérilisation... !

#### 4/ Les tubulures reliées au malade

##### Composition :

- PVC
- plastifiants : DEHP : (migre dans le foie, le SRE lors de la séance de dialyse)
- stabilisants : stéarate de zinc, huiles végétales époxydées

La pharmacopée européenne fixe des % limites de ces matériaux dans la composition

Nouveaux plastifiants : THEM, TOTM : + stables, + solidaires du PVC

- polyuréthane : le + bio-incompatible

Ligne artérielle : côté patient avec capteur de pression connecté sur le générateur et ligne sous pompe d'entraînement...

Ligne veineuse : idem

#### 5/ Aiguilles de dialyse

Pour les patients dialysés chroniques : FISTULE ARTERIO-VEINEUSE =

Anastomose veine-artère . Profite du débit de l'artère et de la superficialité de la veine

2 types d'aiguille différentes : coté veineux et coté artère : les aiguilles sont piquées à 10 cm l'une de l'autre existe des systèmes uniponction (1 seule aiguille et 2 tubulures reliées en Y)

Rythme alternatif entre pompe artérielle et pompe veineuse

**MANIEMENT DES MEDICAMENTS  
CHEZ LE PATIENT INSUFFISANT RENAL  
ET L'HEMODIALYSE**

Vincent LAUNAY-VACHER  
Service de Néphrologie - Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

#### 1/ Insuffisance rénale

- une pathologie très fréquente

Étude NHANES : aux États-Unis, 11 millions de personnes ont une créatininémie > 12 mg/l,

Étude NHANES : aux États-Unis, 33 % des sujets de plus de 70 ans ont une créatininémie > 15 mg/l,

Étude HOT : 19 % des patients hypertendus présentent une créatininémie > 12 mg/l.

- Le rein est impliqué dans l'élimination de la majeure partie des médicaments

57 % des médicaments sont complètement ou majoritairement excrétés dans les urines,

11 % des médicaments sont excrétés à parts égales dans les urines et les fécès,

12 % des médicaments sont éliminés selon un mécanisme encore inconnu.

- De plus, se pose le problème de l'élimination lors des séances de dialyse

Hémodialyse : aucune donnée pour 54 % des anticancéreux,

Dialyse péritonéale : aucune donnée pour 97 % des anticancéreux

#### 2/ Évaluation de la fonction rénale.

- Clairance de l'inuline ou d'un isotope marqué : méthode complexe, réservée à des centres spécialisés.

- Clairance de la créatinine endogène : (U\*V) / P

Deux inconvénient majeurs :

- Recueil des urines souvent incomplet.

- Sécrétion tubulaire de créatinine ↗ chez le patient IR

=> Surestimation de la clairance par cette technique.

Créatininémie : Il faut savoir l'interpréter...

- La créatininémie : Attention !

La créatinine est un produit du catabolisme protidique et du métabolisme musculaire.

La créatininémie dépend de l'âge, du poids et du sexe du patient :

Exemple : 30 ans, 90 kg, 110 µmol/l (12 mg/l) =>

$Cl_{CR} = 110 \text{ ml/mn}$

80 ans, 65 kg, 110 µmol/l (12 mg/l)

=>  $Cl_{CR} = 40 \text{ ml/mn}$

- Clairance de la créatinine calculée :

Formule de Cockcroft & Gault :

$$Cl_{CR} = k * [(140 - \text{Age}) * \text{Poids}] / \text{Créat. } (\mu\text{mol/l})$$

k=1,23 chez l'homme

k=1,04 chez la femme

$$Cl_{CR} = k * [(140 - \text{Age}) * \text{Poids}] / \text{Créat. } (\text{mg/dl})$$

k=1 chez l'homme

k=0,85 chez la femme

#### 3/ Modifications pharmacocinétiques chez le patient insuffisant rénal.

La Pharmacocinétique = étude du devenir des médicament après administration dans un organisme.

Les 4 phases de la Pharmacocinétique : modifications induites par l'insuffisance rénale ?

- L'Absorption orale

Épuration précoce du médicament : diarrhées, vomissements.

Modification de l'état d'ionisation : élévation du pH gastrique / l'urée.

Augmentation de la fraction biodisponible : diminution de l'effet de 1<sup>er</sup> passage hépatique.

- L'Absorption IM SC

Essentiellement les oedèmes périphériques

- La distribution : Fraction libre

Diminution de l'albuminémie,

Alpha1-glycoprotéine acide normale ou élevée,

Compétition au niveau des sites de liaison avec des produits d'accumulation de l'insuffisance rénale.

**Fraction libre ↗↗**

- La distribution : Volume de distribution

Conséquence de l'augmentation de la fraction libre,

Par diffusion dans d'autres compartiments : oedèmes, ascites.

**Volume de distribution ↗↗**

- Le métabolisme

Les métabolismes systémique ou intracellulaire ne sont pas modifiés,

Le métabolisme rénal est diminué,

Le métabolisme hépatique peut être ralenti : certaines réductions, acétylations, oxydations.

**Qu'il soit inactivant ou activant, le métabolisme des médicaments peut être modifié par l'insuffisance rénale.**

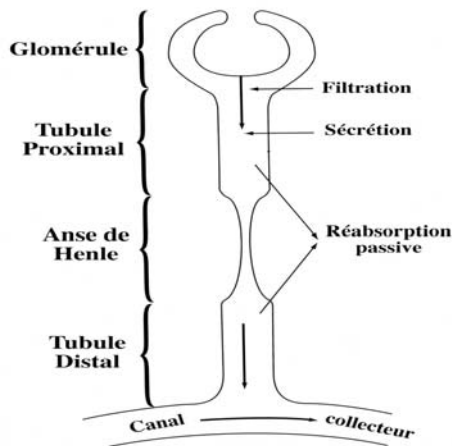
- Élimination et Excrétion

L'élimination = disparition d'une substance du compartiment étudié.

L'excrétion = « sortie » d'une substance hors de l'organisme.

Ainsi, un médicament peut être éliminé par le foie et excrété dans les urines (métabolites).

**L'excrétion des médicaments est altérée chez le patient insuffisant rénal même si l'élimination semble normale.**



L'excrétion rénale, très diminuée chez le patient insuffisant rénal

En général, les 3 mécanismes rénaux sont touchés,

En conséquence : le médicament ou ses métabolites s'accumulent dans la circulation.

Il est nécessaire d'adapter la posologie.

**4/ Adaptation de la posologie des médicaments chez le patient insuffisant rénal :**

Une étude clinique, réalisée sur le Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Dr Laurence Salomon, Service de Santé Publique

- données brutes :

164 patients : âge médian : 70 ans, clairance de la créatinine médiane : 29 ml/min.

202 ordonnances : 1469 prescriptions, 295 spécialités médicamenteuses.

85 % des médicaments prescrits sont néphrotoxiques et/ou éliminés par le rein.

- Résultats :

pour 46 % : la posologie est adaptée à l'insuffisance rénale du patient,

pour 29 % : aucune recommandation disponible,

pour 15 % : la posologie n'est pas adaptée à l'insuffisance rénale,

pour 10 % : le médicament est strictement contre-indiqué chez le patient insuffisant rénal.

75 % des ordonnances étudiées ne sont pas conformes et comprennent au moins 1 médicament : strictement contre-indiqué chez le patient insuffisant rénal, ou prescrit à une posologie insuffisamment adaptée.

**3 méthodes :**

Méthode de la dose : ↘ la dose unitaire,

Méthode de l'intervalle : ↗ l'intervalle entre deux administrations,

Méthode mixte : ↘ la dose unitaire ET ↗ l'intervalle entre deux administrations.

Fraction

Fu / Vd	Conséquences
< 20	Médicament non dialysable (< 10% dans le dialysat)
20 - 80	???
> 80	Médicament dialysable (20 à 50% dans le dialysat)

**Quel objectif ?**

Retrouver un profil pharmacocinétique normal ? NON, impossible du fait de la multiplicité des modifications pharmacocinétiques

L'objectif est donc de maintenir les concentrations plasmatiques en médicament dans la fourchette thérapeutique usuelle.

## 6/ Les médicaments et l'hémodialyse

### • Technique - Principes

L'épuration est la conséquence de la diffusion passive des molécules au travers de la membrane, du sang vers le dialysat.

La force de diffusion est entretenue par la différence de débit entre le sang (250-300 ml/mn) et le dialysat (500 ml/mn).

### • Médicaments dialysables ?

Poids moléculaire < 1000-2000 Daltons.

± tous les médicaments ?

Fraction liée n'est pas dialysable

*Dissociation du complexe protéine-médicament*

?

Fraction distribuée dans les tissus n'est pas dialysable.

*Relargage à partir des tissus ?*

Caractéristiques physicochimiques (charge, solubilité).

*Conséquences in vivo ?*

### • Les index de l'élimination des médicaments

Le coefficient d'extraction E

$$E = \frac{Ca - Cv}{Ca}$$

Ca = concentration à l'entrée du dialyseur

Cv = concentration à la sortie du dialyseur

E définit l'aptitude d'un dialyseur à éliminer une substance.

E dépend de la concentration de la substance

La clairance d'hémodialyse.

$$CL_{HD} = \frac{Ca - Cv}{Ca} \times Qb$$

Ca = concentration à l'entrée du dialyseur

Cv = concentration à la sortie du dialyseur

Qb = flux sanguin

CL<sub>HD</sub> est une clairance : elle définit le volume virtuel de sang épuré d'une substance par unité de temps.

CL<sub>HD</sub> dépend de la concentration de la substance.

L'index de Gwilt et Perrier. (1978) :

$$\text{Fraction éliminée pendant le séance de dialyse} = \frac{0,46 \times (Fu / Vd)}{41,4 + (Fu / Vd)}$$

Pour la plupart des médicaments, la valeur de Fu/Vd n'est pas interprétable (entre 20 et 80).

En 1978 : membranes basse perméabilité.

Nécessité de valider cet index avec les membranes actuelles à haute perméabilité.

Les index existants ne sont pas utilisables en pratique clinique ⇒ **Définition d'un nouvel index : le F<sub>HD</sub>.**

$$F_{HD} = \frac{CL_{HD}}{\text{Clairance corporelle totale pendant la séance d'hémodialyse}}$$

Clairance corporelle totale pendant la séance d'hémodialyse : CL<sub>HD</sub> + CL<sub>extra-rénale</sub>

CL<sub>HD</sub> = clairance d'hémodialyse

CL<sub>totNHDD</sub> = clairance totale un jour sans dialyse (Non HemoDialysis Day).

= clairance corporelle totale en dehors de la séance de dialyse.

Le F<sub>HD</sub> définit la participation relative de la clairance d'hémodialyse par rapport à la clairance corporelle totale.

F <sub>HD</sub>	Conséquences
< 25%	Médicament « non dialysable » (la clairance d'hémodialyse ne représente pas une part significative de la clairance corporelle totale)
> 25%	Médicament « dialysable » (la clairance d'hémodialyse représente une part significative de la clairance corporelle totale)

Si le médicament n'est pas dialysable (F<sub>HD</sub> < 25%) : l'administration sera réalisée indépendamment des séances d'hémodialyse.

Si le médicament est dialysable (F<sub>HD</sub> > 25%) : l'administration sera réalisée après la séance, les jours d'hémodialyse.

## 7/ En pratique ? Comment prescrire chez le patient insuffisant rénal et l'hémodialysé ?

*Le Vidal®* : C'est la référence la plus répandue, c'est la référence la plus « complète ».

Il existe des « zones d'ombre », notamment pour l'insuffisance rénale.

Deux exemples...

### • Les aminosides

#### **Isépamicine (Isépalline®)**

Chez l'insuffisant rénal, la dose d'isépamicine recommandée par administration est de 7,5 mg/kg. L'intervalle entre 2 administrations sera augmenté en fonction de la diminution de la clairance de la créatinine.

**C'est clair !**

Créatininémie (mg/l)	Clairance Créatinine (ml/mn)	Posologie Vidal®
14-21	60-40	7,5 mg/kg toutes les 24 h
21-42	40-20	7,5 mg/kg toutes les 48 h
42-83	20-10	7,5 mg/kg toutes les 72 h
83-167	10-5	7,5 mg/kg toutes les 96 h

Hémodialysé : 7,5 mg/kg, 3 fois par semaine, après chaque séance de dialyse.

Dialyse péritonéale : 7,5 mg/kg, toutes les 96 heures.

### Amikacine (Amiklin®)

Pratiquement, on commencera par une dose de charge de 7,5 mg/kg que l'on répètera, en sachant que l'intervalle de temps T' entre chaque injection sera égal à 3T1/2. La valeur de T1/2 étant donnée par la relation : T1/2 (heure) = 0,3 x Cr (mg/l).

Si T' > 40 heures, faire une demi-dose toutes les T1/2.

**C'est déjà beaucoup moins clair !**

Créatininémie (mg/l)	Clairance Créatinine (ml/mn)	Posologie Vidal®		
		T1/2	T'	Posologie calculée
14-21	60-40	4,2-6,3	<b>12,6-18,9</b>	7,5 mg/kg toutes les 12-19 h
21-42	40-20	6,3-12,6	<b>18,9-37,8</b>	7,5 mg/kg toutes les 19-38 h
42-83	20-10	<b>12,6-25</b>	37,8-75	3,75 mg/kg toutes les 12-24 h
83-167	10-5	<b>25-50,1</b>	75-150,3	3,75 mg/kg toutes les 24-48 h

Hémodialysé : dose de charge de 5 à 7,5 mg/kg.

Déterminer les doses à administrer après chaque séance en tenant compte des concentrations sériques.

Dialyse péritonéale : Ø

### • Les Antituberculeux

Les données facilement accessibles : Vidal®

**Rifampicine** : Cl < 30 ml/min, l'espace des prises est indispensable. Les jours de dialyse, la posologie à utiliser sera celle préconisée chez le sujet non insuffisant rénal.

**Isoniazide** : IR sévère, réduire la dose et adapter la posologie à partir de l'izoniazidémie.

**Pyrazinamide** : IRC, s'il y a nécessité absolue, Pirilène® pourra être utilisé en milieu spécialisé.

**Éthambutol** : chez un sujet sous hémodialyse, la dose sera de 5 mg/kg/jour sauf le jour de l'hémodialyse où cette dose sera portée à 7,5 mg/kg/jour.

Les données du néphrologue : « Bennett »

**Rifampicine** : réduire la posologie de 50 %.

**Isoniazide** : réduire la posologie de 50 %.

**Pyrazinamide** : à éviter.

**Éthambutol** : 15 mg/kg, après chaque séance de dialyse.

Les données de la littérature : ICAR

**Rifampicine** : Pas d'adaptation de la posologie (10 mg/kg/jour). Administrer avant ou après la séance.

**Isoniazide** : Pas d'adaptation de la posologie (5 mg/kg/jour). Administrer après la séance, les jours de dialyse.

**Pyrazinamide** : Diminuer la posologie à 15 mg/kg/jour.

Administrer après la séance, les jours de dialyse.

En pratique : 30 mg/kg après chaque séance.

**Éthambutol** : Diminuer la posologie à 10 mg/kg/jour.

Administrer après la séance, les jours de dialyse.

En pratique : 20 mg/kg après chaque séance.

### 8/ Conclusion

La posologie des médicaments doit la plupart du temps être adaptée chez les patients en insuffisance rénale terminale.

L'élimination du médicament pendant la séance d'hémodialyse doit être évaluée par le F<sub>HD</sub>.

Il n'existe pas d'études pharmacocinétiques à grande échelle chez le patient insuffisant rénal.

Il faut donc travailler sur les cas cliniques et les études de tolérance chez ce type de patient.

A l'avenir, il faut susciter la mise en place de larges études contrôlées sur ce thème.

Ceci nécessite une collaboration entre professionnels de santé (pharmaciens, néphrologues), industrie pharmaceutique et autorités réglementaires.