

OBJECTIFS DE L'ENSEIGNEMENT PRE-GRADUE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La pharmacologie clinique traite des connaissances et des compétences qu'il convient de maîtriser pour fonder une thérapeutique rationnelle. Il est généralement admis que les connaissances élémentaires peuvent être transmises en une vingtaine d'heures de cours alors que, pour disposer des compétences minimales exigibles en fin de formation pré-graduée, de quarante à soixante heures d'approche interactive sont nécessaires. Le consensus actuel sur les objectifs de base comprend des connaissances factuelles et des compétences cliniques dans les domaines suivants ^{1,2}:

Concepts de base de pharmacologie et toxicologie cliniques générale

Variabilité interindividuelle et Individualisation thérapeutique

- 1. Pharmacocinétique et pharmacodynamie cliniques:** absorption, distribution, clairance (métabolisme et excrétion), demi-vie et accumulation; puissance, efficacité, marge thérapeutique ; application à des situations cliniques.
Principes de choix d'une dose de charge et d'entretien chez le patient "normal" ou avec cinétique altérée; élaboration d'un régime posologique rationnel. Avantages et inconvénients des diverses voie d'administration et formes galéniques. Connaissance des sources d'informations de données pharmacocinétiques et dynamiques.
- 2. Monitoring thérapeutique (TDM):** comment, quand et pourquoi mesurer des concentrations plasmatiques de médicaments ; problèmes associés avec une stratégie thérapeutique basée sur une concentration cible. Moment de prélèvement du sang, précautions, identification des valeurs de laboratoire erronées et utilisation d'un résultat valide pour modifier de manière appropriée un schéma posologique.
- 3. Prescription pendant la grossesse et chez la femme allaitante:** changements physiologiques chez la mère, toxicité spécifique pour la mère, l'embryon et le fœtus. problèmes pharmacologiques périnataux et de l'enfant exposé au travers du lait maternel. Connaissance des sources d'informations permettant d'apprécier les risques dans cette population, signification des classes de risque. Médicaments efficaces et sûrs pour les conditions communes telles les infections urinaires, l'hypertension, la douleur, la toux, la fièvre et les nausées.
- 4. Prescription pour le malade pédiatrique:** modifications de la distribution et de la clairance hépatique et rénale au cours des premiers jours et des premières années de vie, autres modifications pharmacocinétiques (perfusion tissulaire, absorption digestive, passage transcutané), caractéristiques de l'absorption rectale.
Adaptation posologique en fonction du poids et de la surface corporelle.

5. **Prescription pour le malade âgé:** modifications physiologiques, pharmacocinétiques et dynamiques liées au grand âge. Problème de la polypharmacie.
Identification et prévention des risques médicamenteux et connaissance des médicaments qui imposent une adaptation posologique.
6. **Interactions médicamenteuses:** compréhension des principaux mécanismes (cytochromes, transporteurs, récepteurs). Epidémiologie, détection et prévention.
Connaissance des interactions les plus communes, capacité de recours aux sources d'informations appropriées pour éviter ces accidents ou en minimiser les conséquences (utilisation des tableaux de référence sur les cytochromes).
7. **Environnement,** rôles du sexe, de l'alimentation, du tabagisme, de l'alcool, des substances "naturelles", des polluants et leur impact sur le métabolisme des médicaments (induction et inhibition enzymatiques).
8. **Pharmacogénétique:** conséquences des variations cinétiques et dynamiques héréditaires en termes d'efficacité et toxicité; situations cliniques fréquentes. Capacité de recours aux sources d'informations décrivant les polymorphismes génétiques les plus classiques (utilisation des tableaux concernant les cytochromes, en relation avec les interactions médicamenteuses).
9. **Prescription lors d'affection rénale:** modifications pharmacocinétiques (distribution, filtration, transport) et pharmacodynamiques. Médicaments à éviter lors d'affection rénale, néphrotoxicité médicamenteuse.
Capacité d'estimer la clairance de la créatinine et d'utiliser cette valeur pour adapter la posologie de médicaments selon leur fraction d'élimination extrarénale.
10. **Prescription lors d'affection hépatique et cardiaque:** modifications pharmacocinétiques, en particulier métaboliques, et pharmacodynamiques. Médicaments à éviter lors d'affection hépatique, hépatotoxicité médicamenteuse.
Capacité d'estimer la dose initiale et la dose d'entretien en fonction de la catégorie de médicament (flux- ou capacité-dépendant).

Mesures de sécurité liées à l'usage du médicament, identification et prévention des effets indésirables

11. **Effets indésirables:** épidémiologie, causes pharmacologiques ou non, classification d'ensemble, identification et prévention. Pharmacovigilance (détermination de l'imputabilité, notification au réseau de surveillance). Information du patient.
12. **Allergie médicamenteuse:** mécanismes, pathophysiologie (types de réponse immupathologique), tableaux cliniques et principes de traitement.
Reconnaissance et prise en charge des situations communes, en particulier des réactions anaphylactiques. Pratique de l'anamnèse médicamenteuse.

13. **Toxicités tissulaires:** mécanismes (réactivité immunologique, activation métabolique en dérivés chimio-actifs, stress oxydatif, effets génotoxiques). Facteurs favorisants et mesures de prévention de l'hépatotoxicité, de la néphrotoxicité, de la toxicité pulmonaire et hématologique.
Détection d'une toxicité tissulaire et mise en œuvre des mesures de prévention et de contrôle (par ex. diagnostic et suivi d'une hépatotoxicité).
14. **Abus de substances:** bases pharmacologiques de la dépendance. Epidémiologie, sémiologie et principes de prise en charge des situations les plus communes (alcool, nicotine, cocaïne, stimulants, hypnotiques, opioïdes). Spécificités psycho-sociales de l'approche des sujets dépendants.
15. **Prise en charge des intoxications:** stabilisation, évaluation, décontamination, principaux antidotes, mesures générales, techniques accélérant l'élimination des produits. Identification des syndromes cliniques communs et principes de prise en charge (alcool, hypnotiques, antidépresseurs, opioïdes, paracétamol, aspirine).
Connaissance des sources d'informations pour le diagnostic et le traitement des urgences toxicologiques.

Principes de thérapeutique et Pharmacologie sociale

16. **Règles de prescription:** rédaction d'une ordonnance, éléments de législation, autorités compétentes (rôles respectifs des autorités cantonales et fédérales dans l'enregistrement-Swissmedic, le remboursement-OFAS, la prévention-OFSP), traitements expérimentaux et médicaments orphelins.
Exigences liées à la rédaction d'une prescription complète, précise et dénuée d'ambiguïté pour des patients hospitalisés ou ambulatoires. Capacité de communiquer avec le patient afin de l'informer sur les objectifs du traitement et ses risques, d'encourager l'observance et de prévenir les effets indésirables (entretien de prescription).
17. **Règles de suivi:** modes de renouvellement des prescriptions, évaluation de l'efficacité thérapeutique en fonction des objectifs, détection et prévention des effets indésirables, nécessité de contrôles biologique pour certains médicaments, évaluation et encouragement de l'observance; réadaptation du traitement.
18. **Critères de choix au sein d'une classe thérapeutique:** Différences pharmacocinétiques et dynamiques, indications approuvées, sécurité d'emploi, interactions, contre-indications et précautions, aspects financiers. Choix thérapeutiques fondés sur des preuves.
Prise de conscience des tendances à une prescription irrationnelle et des incitations à de telles habitudes.
19. **Efficacité et toxicité des médicaments OTC:** règles de délimitation, critères de "delisting", symptômes et affections concernés. Prévalence et détection de l'automédication. Conseils au patient recevant des traitements prescrits.

20. **Effet placebo:** mécanismes, caractéristiques et implications éthiques. Importance en recherche clinique.
21. **Le processus de découverte des nouveaux médicaments et d'enregistrement:** développement préclinique et essais cliniques de phase I à IV, éléments de validité d'une étude clinique, éthique des essais cliniques, éléments clés et requête d'un consentement informé, règles de Bonnes Pratiques des Essais Cliniques (GCP).
22. **Éléments de pharmacoépidémiologie et de pharmacoéconomie:** profils de prescription, classification internationale (ATC) et notion de DDD, structure des prix et facteurs influençants. Evaluation de l'utilité et des risques d'un médicament, notion de NNT et de NNH, rapport utilité/risque et bénéfice/coût.
Marché du médicament : enjeux industriels, incitations économiques, légales, politiques et sociales affectant la recherche. Implications concrètes du statut de remboursement d'un médicament (Liste des Spécialités OFAS).
23. **Information:** Evaluation rigoureuse de la valeur de nouvelles thérapeutiques avant d'envisager leur prescription. Maniement des sources d'information, identification des sources indépendantes et de bonne qualité à l'usage des professionnels de santé et du public. Lecture critique des essais cliniques.
Reconnaissance du concept commercial désignant un produit nouvellement commercialisé: (nouvelle substance, "me-too", nouvelle indication, nouvelle forme galénique, nouvelle méthode de traitement), du concept technologique (utilisation des biotechnologies, "drug delivery system", sélection d'un isomère, d'un métabolite ou d'un promédicament), par opposition au concept de progrès thérapeutique (fondé sur la notion d'utilité thérapeutique par comparaison avec les traitements existants).
Risques liés à une information biaisée (par ex. études cliniques biaisées, sélection des études dans un travail de revue, publicité, représentants médicaux, expérience non fondée de collègues).

Thérapeutique appliquée

24. **Application des principes de pharmacologie clinique en thérapeutique générale:** Approches thérapeutiques de base dans le traitement des symptômes généraux : douleur, fièvre, refroidissement, nausées et vomissements, insomnie.
25. **Application des principes de pharmacologie clinique en thérapeutique spécifique :** en conjonction avec l'enseignement donné par les responsables des différentes disciplines médicales.
Les groupes de médicaments abordés sont énumérés dans la liste ci-après.

Ouvrages de référence

Tous ces sujets sont traités dans de nombreux manuels mais la référence incontournable est:

Bases de la thérapeutique médicamenteuse. Edité par la Section de Pharmacologie clinique de la Société Suisse de Pharmacologie et de Toxicologie, 230 pp. Documed SA Bâle, édition 2001. Le consensus des cinq facultés suisses qui regroupe l'ensemble des chapitres de pharmacologie clinique. Il est proposé comme cours commun en vue de la préparation de l'examen final (QCM associé à celui de médecin interne).

Deux références accessibles pour l'étudiant qui veut en savoir plus:

Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology. Carruthers S., Hoffman B., Melmon K., Nierenberg D. McGraw-Hill, 2000.

Lecture Notes on Clinical Pharmacology. Reid J.L., Rubin P., Whiting B. Blackwell Science, 2001.

Bibliographie: 1) Nierenberg D.W. and the Council for medical student education in clinical pharmacology. A core curriculum for medical students in clinical pharmacology and therapeutics, *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 48, 606-610, 1990. 2) Boissel J.P. et coll. Méthodologie de l'élaboration d'une liste d'objectifs éducationnels: exemple d'application à la pharmacologie. *Thérapie* 51, 655-666, 1996.

Groupes de médicaments pour la Pharmacothérapie spéciale

1= substance à connaître 2= substance à connaître et à savoir utiliser

[ATC groups]

antacids [A02]

H2-receptor inhibitors	2	-	-	-	-	-
magnesium-hydroxide, aluminium-hydroxide	2	-	-	-	-	-
proton pump inhibitors	2	-	-	-	-	-

antiemetics [A04]

cyclizine (meclozine)	2	-	-	-	-	-
metoclopramide	2	-	-	-	-	-
5-HT3-receptor antagonists	1	-	-	-	-	-
domperidone	1	-	-	-	-	-
scopolamin	1	-	-	-	-	-

laxatives [A06]

bisacodyl	2	-	-	-	-	-
lactulose / lactitol	2	-	-	-	-	-
senna glycosides	2	-	-	-	-	-
psyllium	1	-	-	-	-	-
macrogol	1	-	-	-	-	-

antidiarrhea agents [A07]

loperamide	2	-	-	-	-	-
------------	---	---	---	---	---	---

antidiabetics [A10]

insulin	2	-	-	-	-	-
oral antidiabetics (sulfonylurées, biguanides)	2	-	-	-	-	-

vitamines [A11]

vitamin A /E	1	-	-	-	-	-
vitamin B 1	1	-	-	-	-	-
vitamin B 6	1	-	-	-	-	-
vitamin C	1	-	-	-	-	-
vitamin D3 and cholecalciferol	2	-	-	-	-	-
vitamin K 1	2	-	-	-	-	-

minerals [A12]

calcium salts	1	-	-	-	-	-
magnesium salts	1	-	-	-	-	-
potassium salts	1	-	-	-	-	-

anticoagulants, fibrinolytics [B01]

coumarine-type oral anticoagulants	2	-	-	-	-	-
heparin / low-molecular-weight heparin	2	-	-	-	-	-
aspirin low-dose	2	-	-	-	-	-
clopidogrel	2	-	-	-	-	-
glycoprotein IIa IIb inhibitors (abciximab, tirofiban)	1					
streptokinase, tissue-plasminogen-activator	1	-	-	-	-	-

antianaemics [B03]

folic acid	2	-	-	-	-	-
vitamine B 12	2	-	-	-	-	-
erythropoietin	1	-	-	-	-	-
iron sulfate	1	-	-	-	-	-

infusions [B05]

expander and electrolytes	1	-	-	-	-	-
glucose	1	-	-	-	-	-
NaCl	1	-	-	-	-	-
Ringer	1	-	-	-	-	-

cardioactive drugs [C01]

digoxin	2	-	-	-	-	-
nitroglycerin	2	-	-	-	-	-
isosorbid-dinitrate	2	-	-	-	-	-
lidocaine	1	-	-	-	-	-
adrenalin	2	-	-	-	-	-
amiodaron	1	-	-	-	-	-

diuretics [C03]

thiazide diuretics (hydrochlorothiazide)	2	-	-	-	-	-
loop-diuretics (furosemide, torasemide)	2	-	-	-	-	-
potassium sparing diuretics (spironolactone, amilorid)	2					
carboanhydrase inhibitors (acetazolamide)	1					

other cardiovascular drugs [C07 - C08 - C09]

beta-blockers	2	-	-	-	-	-
Ca-antagonists	2	-	-	-	-	-
ACE-inhibitors	2	-	-	-	-	-
A2-receptor-antagonists (sartans)	2	-	-	-	-	-

lipid-lowering drugs [C10]

HMG-CoA-reductase-inhibitors, fibrates	2	-	-	-	-	-
--	---	---	---	---	---	---

desinfectants [D08]

aethanol 70%	1	-	-	-	-	-
chlorhexidin	1	-	-	-	-	-
povidone iodine	1	-	-	-	-	-

sex hormones [G03]

oestradiol	1	-	-	-	-	-
oestrogen/gestagen oral contraceptives	2	-	-	-	-	-

hormones and metabolic drugs [H02-H03-H04]

levothyroxin	2	-	-	-	-	-
thiourea antithyroid drugs (e.g. methimazol)	1	-	-	-	-	-
corticosteroids (cortisone, prednisone, desamethasone)	2	-	-	-	-	-
fludrocortisone	1	-	-	-	-	-
glucagon	1	-	-	-	-	-

penicillins and cephalosporins [J01]

penicillin G / penicillin V	2	-	-	-	-	-
amoxicillin-clavulanic acid	2	-	-	-	-	-
ceftriaxone	2	-	-	-	-	-

other antibiotics [J01]

trimethoprim-sulfamethoxazole (cotrimoxazol)	2	-	-	-	-	-
aminoglycosides	1	-	-	-	-	-
macrolides	2	-	-	-	-	-
quinolone antibiotics	2	-	-	-	-	-
vancomycin	1	-	-	-	-	-
doxycycline	2	-	-	-	-	-

antimycotics [J02]

fluconazole, itraconazole, ketoconazole	2	-	-	-	-	-
amphotericin B	1	-	-	-	-	-

tuberculostatic agents [J04]

isoniazid	1	-	-	-	-	-
ethambutol	1	-	-	-	-	-
rifamipicin	1	-	-	-	-	-
pyrazinamide	1	-	-	-	-	-

antiviral agents [J05]

acyclovir	1	-	-	-	-	-
antiretroviral non-nucleoside analogues	1	-	-	-	-	-
antiretroviral nucleoside analogues	1	-	-	-	-	-
antiretroviral proteinase inhibitors	1	-	-	-	-	-

antitumor agents [L01]

5-fluorouracil/mercaptapurine/methotrexate & folinic acid	1	-	-	-	-	-
cyclophosphamide	1	-	-	-	-	-
vincristine / vinblastine	1	-	-	-	-	-
cisplatinum	1	-	-	-	-	-

immunological drugs [L04]

azathioprin	1	-	-	-	-	-
cyclosporine	1	-	-	-	-	-
mycophenolate mofetyl	1	-	-	-	-	-
interferon	1	-	-	-	-	-

gout and bone metabolis drugs [M04-M05]

allopurinol	2	-	-	-	-	-
biphosphonates	2	-	-	-	-	-

analgesics and anti-migraine drugs [N02]

paracetamol	2	-	-	-	-	-
NSAID incl. Cox2 selective	2	-	-	-	-	-
opiates (morphine, codeine, fentanyl, buprenorphine, tramadol)	2	-	-	-	-	-
ergotamine	1	-	-	-	-	-
5 HT1-receptor agonists ("triptanes")	2	-	-	-	-	-

antiepileptics [N03]

phenytoin	2	-	-	-	-	-
phenobarbital	1	-	-	-	-	-
ethosuximide	1	-	-	-	-	-
carbamazepin	2	-	-	-	-	-
valproate	1	-	-	-	-	-
clonazepam, diazepam	2	-	-	-	-	-
gabapentine	1	-	-	-	-	-
lamotrigin	1	-	-	-	-	-

antiparkinson drugs [N04]

levodopa-benserazide	2	-	-	-	-	-
biperiden (akineton)	1	-	-	-	-	-
COMT inhibitors	1					
dopamine agonists (bromocriptin, pergolid)	1	-	-	-	-	-
MAO B inhibitors (selegilin)	1					

sedatives, antianxiety and neuroleptic drugs [N05]

benzodiazepines	2	-	-	-	-	-
chloral hydrate	1	-	-	-	-	-
sedative antihistaminics	1					
phenothiazines	1	-	-	-	-	-
butyrophenones	1	-	-	-	-	-
atypical neuroleptics	1	-	-	-	-	-
lithium salts	1	-	-	-	-	-

antidepressants [N06]

tricyclic and tetracyclic antidepressants	2	-	-	-	-	-
serotonin reuptake-inhibitors	2	-	-	-	-	-
MAO-inhibitors	1	-	-	-	-	-

parasympathomimetics [N07]						
parasympathomimetics and cholinesterase inhibitors	1	-	-	-	-	-
antiprotozoal, antihelmintic agents [P01-P02]						
metronidazole	2	-	-	-	-	-
chloroquine / mefloquine / halofantrin / quinine	1	-	-	-	-	-
pyrimethamin-sulfadoxin	1	-	-	-	-	-
albendazol / mebendazol	1	-	-	-	-	-
antiasthmatics [R03]						
inhaled beta-2 agonists	2	-	-	-	-	-
inhaled corticosteroids	2	-	-	-	-	-
theophyllin	1	-	-	-	-	-
antitussives and mucolytics [R05]						
codeine	2	-	-	-	-	-
dextromethorphan	2	-	-	-	-	-
acetyl-cysteine	1	-	-	-	-	-
antiallergic drugs [R06]						
H1-antagonists (sedative and non-sedative)	2	-	-	-	-	-
drugs against substance abuse [V03]						
disulfiram	1	-	-	-	-	-
methadone	1	-	-	-	-	-
naltrexone	1	-	-	-	-	-
nicotine	1	-	-	-	-	-
bupropion	1	-	-	-	-	-
antidotes [V03]						
activated charcoal	2	-	-	-	-	-
atropine	2	-	-	-	-	-
flumazenil	2	-	-	-	-	-
N-acetylcysteine	2	-	-	-	-	-
naloxone	2	-	-	-	-	-
phytomenadion (vitamine K1)	2	-	-	-	-	-
desferoxamin	1	-	-	-	-	-
magnesium sulfate	1	-	-	-	-	-
obidoxim	1	-	-	-	-	-
physostigmin	1	-	-	-	-	-
protamine sulfate	1	-	-	-	-	-
sodium bicarbonate	1	-	-	-	-	-