



SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

Essaydali

DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

DANS CE NUMÉRO

- **Impact de l'obésité sur la pharmacocinétique des médicaments et leur adaptation posologique**
- **Evaluation des connaissances des patients en insuffisance rénale chronique**

Essaydali

DE TUNISIE

Revue Trimestrielle de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie

Fondateur : Mohamed Moncef ZMERLI **Directeur exécutif** : Khouloud BEN JEDDOU

Société Des Sciences Pharmaceutiques

Présidents Honoraires

Feu Radhi JAZI
Moncef ZMERLI
Kamal BOUKEF
Chédia FENDRI

Président

Amor TOUMI

Vice Président

Najib EL OUED

Secrétaire Général

Kamel Eddine TRAB

Secrétaire Général Adjoint

Khouloud BEN JEDDOU

Trésorier

Mokhtar BELAIBA

Trésorier Adjoint

Taieb MASSAOUD

Assesseur

Ines FRADI
Aida CHEKIR

Comité de rédaction

K. Boukef M.Zmerli
K. Ben Jeddou A. Toumi
I. Fradi C. Fendri
Z. Krichen

Pour tous renseignements contacter :

Sécretaire SSPT

Faiza MOUELHI : Tél : 98 264 188

Adresse :

Maison du Pharmacien
56, Rue Ibn Charaf, 1002, Tunis, Belvédère
Tél : 71795722 - Fax : 71790847

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

TOUS DROITS RÉSERVÉS

Septembre 2024

N° 172

- Impact de l'obésité sur la pharmacocinétique des médicaments et leur adaptation posologique

Haj Belgacem Zina, Bokri Emna, Ben Azouz Chayma, Ouni Ichrak, Hasni Nesrine **P. 3**

- Evaluation des connaissances des patients en insuffisance rénale chronique

Fatma Sellami, Ghada Jallouli, Nada Sellami, Khouloud Ben Jeddou, Aymen Abbassi, Nabil Chouchen **P. 16**

- Aspects pratiques sur la gestion des stupéfiants dans les officines

M. Helmi FESSI, Dr Sonia TRIKI, Dr Narjess ANNABI, M. Mehdi SFAR GANDOURA **P. 29**

COMITÉ DE LECTURE

Amor Toumi - Mohamed Zili - Nour el Houda Toumi - Abderrazek Hedhili - Babba Hammouda - Taieb Messaoud
Abdelhedi Miled - NAziha Kaabachi - Mohamed Fadhel NAjjar - Kamel Boukef - Brahim Nsiri - Mériem Zribi - Emna Mhiri
Hajar Battikh - Farouk BARGUellil - Senda Bahri - Inès Fradi - Olfa Gloulou - Myriam Khrouf - Mehdi Dridi - Imen Limayem
Zeineb Ouahchi - Ines Harzallah - Abdelhalim Trabelsi - Imen Fodha - Ibtissem Ghédira - Ezzeddine Ghazouani - Nabil Chouchene

IMPACT DE L'OBÉSITÉ SUR LA PHARMACOCINÉTIQUE DES MÉDICAMENTS ET LEUR ADAPTATION POSOLOGIQUE

Haj Belgacem Zina¹, Bokri Emna¹, Ben Azouz Chayma¹, Ouni Ichrak¹, Hasni Nesrine¹

1) Institut de Neurologie Mongi Ben Hmida, Service de Pharmacie

RÉSUMÉ :

L'obésité est une pathologie émergente de prévalence croissante et dont les comorbidités associées sont sérieuses. Elle constitue ainsi un vrai souci chez les patients qui en souffrent, surtout au moment de la prescription médicamenteuse. En effet, les modifications physiologiques et pharmacocinétiques accompagnant cet état sont à prendre en considération afin de garantir un traitement optimal pour ces patients.

Mots clés : Obésité, Pharmacocinétique Métabolisme, Adaptation des doses

INTRODUCTION

L'obésité est une maladie préoccupante dans les pays en transition démographique, épidémiologique et socio-économique comme la Tunisie [1].

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé l'obésité est définie par un excès de graisse corporelle entraînant des conséquences indésirables sur la santé et le bien être [2]. Le diagnostic de l'obésité repose sur l'évaluation de l'indice de masse corporelle (IMC). Un seuil d'IMC ≥ 30 kg/m² confirme la maladie [3]. Par ailleurs, plusieurs modifications pharmacocinétiques peuvent toucher le patient obèse affectant ainsi les différentes étapes du devenir du médicament dans l'organisme [4].

L'objectif de notre travail était d'expliquer les modifications pharmacocinétiques chez le patient obèse et de synthétiser les différentes données relatives aux adaptations posologiques au cours de l'obésité afin d'ajuster, le mieux possible, les doses de médicaments pour les patients obèses.

I. MODIFICATIONS PHARMACOCINÉTIQUES ASSOCIÉES À L'OBÉSITÉ

Les modifications pharmacocinétiques associées à l'obésité peuvent toucher les différentes étapes du devenir du médicament notamment l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination [5].

1. Absorption

Concernant l'administration orale du médicament, il existe peu d'études permettant de conclure à une différence de biodisponibilité entre les sujets obèses et les individus de poids normal. Ces variations sont généralement considérées non significatives [3,5]. Cependant, il convient de noter que la vitesse d'absorption peut être modifiée en fonction des modifications digestives accompagnant l'obésité notamment la vidange gastrique accélérée et l'usage concomitant de médicaments modifiant le pH digestif. Par ailleurs, plusieurs

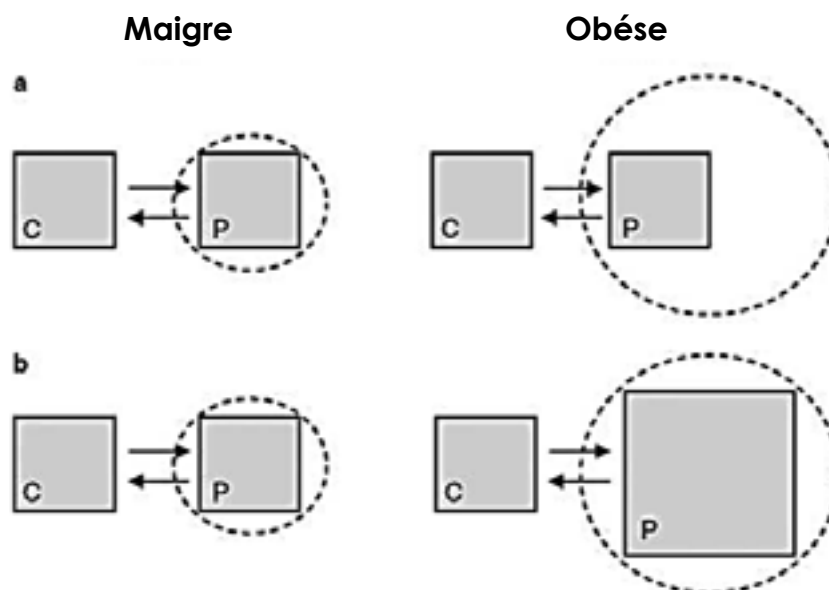
études indiquent que l'effet de premier passage, c'est-à-dire la réduction de la biodisponibilité due à la métabolisation dans les entérocytes et/ou les hépatocytes avant que le médicament n'atteigne la circulation systémique, est atténué [4]. De plus, la voie intramusculaire n'est pas recommandée chez ces patients, du fait des risques d'injection intra-lipomateuse. La voie sous-cutanée n'est pas préférable non plus, car elle présente un risque de diffusion à travers la couche adipeuse. Par conséquent, les voies orale et intraveineuse sont à privilégier.

2. Distribution

La distribution du médicament dépend de plusieurs facteurs notamment la liaison aux protéines plasmatiques assurée principalement par l'albumine et l'alpha1 glycoprotéine. Chez les patients obèses, l'albumine reste stable, mais l'alpha1 glycoprotéine augmente, diminuant la fraction libre de certains médicaments basiques (érythromycine, lidocaïne, la bupivacaïne, l'alfentanil, le fentanyl ...). Toutefois, cette situation est potentiellement équilibrée par l'accroissement des lipoprotéines, des triglycérides, du cholestérol et des acides gras qui tendent à diminuer la fixation protéique de certains médicaments [4,5]. Le volume de distribution (Vd) – c'est-à-dire le volume théorique dans lequel une dose de médicament se répartirait uniformément pour obtenir la concentration plasmatique mesurée – constitue le paramètre pharmacocinétique essentiel reflétant la diffusion du médicament dans l'ensemble des organes et tissus. Chez le patient obèse, le volume de distribution augmente pour les médicaments

lipophiles (comme les antidépresseurs et les benzodiazépines), tandis qu'il reste généralement peu modifié pour les molécules hydrophiles, sauf pour quelques exceptions telles que les aminosides, le paracétamol et l'ibuprofène. Ce phénomène s'explique par l'augmentation de la masse grasse – principalement constituée de triglycérides stockés dans les adipocytes, complétée par une part de liquide extracellulaire – ainsi que par celle de la masse maigre, qui regroupe l'eau, les os et les organes, à l'exclusion du tissu adipeux [4,6].

D'autre part, ce changement dépend de l'affinité relative d'un composé donné pour les différents tissus. La Figure 1 représente schématiquement deux cas extrêmes de distribution de médicaments sur la base d'un modèle bi-compartimental. La figure 1.a prend l'exemple d'un médicament hydrophile qui ne se distribue pas dans l'excès de masse grasse, de sorte que le Vd est similaire chez les individus maigres et obèses. Cependant, la figure 1.b représente le cas d'un médicament lipophile se distribuant largement dans le tissu adipeux en excès entraînant une nette augmentation du Vd chez le patient obèse.



C= compartiment central. P= compartiment périphérique. ----- = tissu adipeux

Figure 1 : Impact de l'obésité sur le volume de distribution des médicaments. [7]

3. Métabolisme

Le métabolisme des médicaments s'effectue principalement au niveau hépatique par un système enzymatique dédié à leur biotransformation. Ce processus inclut, d'une part, les réactions de phase I, essentiellement catalysées par le cytochrome CYP450, et, d'autre part, les réactions de phase II (conjugaison, acétylation, etc.) [6]. Chez les patients obèses, l'activité de ces enzymes peut varier en raison de l'augmentation du débit sanguin hépatique, de l'infiltration graisseuse ainsi que de l'inflammation locale, qui se traduit par une fibrose périportale et des zones de nécrose [4]. Ainsi, lors de la phase I, une tendance générale à l'augmentation du métabolisme des médicaments substrats du CYP450 a été observée, à l'exception de l'isoforme 3A4 dont l'activité évolue en sens

inverse. De même, pour les réactions de phase II, il a été constaté une augmentation significative de l'activité de l'enzyme UDP-glycosyltransferase (UGT) chez la population obèse, ainsi qu'une activité accrue de l'enzyme N-acétyltransferase (NAT) chez les enfants obèses, contrairement aux adultes [8,9].

4. Elimination

La clairance (Cl) décrit l'élimination d'une substance par l'organisme dans son ensemble (clairance totale) ou par des différents organes épurateurs qui contribuent collectivement à l'élimination totale dont les plus importants sont le foie et le rein. [5,9] La clairance hépatique (Cl_H) est déterminée par le débit sanguin hépatique (QH) multiplié par le coefficient d'extraction hépatique (EH), soit : $Cl_H = Q_H \times EH$

Le coefficient d'extraction dépend lui-même de la clairance intrinsèque (Cl_{int}) et de la fraction libre (f_u) du médicament, selon la formule : $EH = (f_u \times Cl_{int}) / (Q_H + f_u \times Cl_{int})$

Pour les médicaments à extraction hépatique limitée (EH faible), la clairance hépatique se rapproche de : $Cl_H \approx f_u \times Cl_{int}$. Tandis que pour ceux dont l'extraction est maximale (EH élevé), la clairance hépatique est essentiellement déterminée par le débit sanguin hépatique : $Cl_H \approx Q_H$

La clairance hépatique peut être modifiée en fonction de la manière dont la pathologie liée à l'obésité affecte ses deux composantes. Ainsi, pour les médicaments à coefficient d'extraction hépatique élevé (comme le propofol), l'hypertension portale, en altérant le débit sanguin hépatique, réduit leur clairance. En revanche, dans le cas des hépatites, c'est plutôt la clairance intrinsèque (Cl_{int}) qui est affectée, sans modification notable du débit sanguin hépatique, ce qui engendre des variations distinctes de la clairance globale. Les études pharmacocinétiques menées chez les patients obèses montrent généralement une augmentation de la Cl des médicaments à élimination rénale, ce qui peut être attribué à une élévation du débit sanguin rénal, de la filtration glomérulaire et de la masse rénale associée à l'obésité [5,6]. Toutefois, même chez les patients obèses, cette élimination dépend toujours des caractéristiques du médicament (poids moléculaire, lipophilie, degré de liaison aux protéines plasmatiques, et l'affinité pour les transporteurs rénaux). Par ailleurs, les médicaments lipophiles voient leur demi-vie augmenter. [4] Mais cette augmentation n'est pas forcément corrélée

à l'excès du poids. En effet, chez l'obèse, la Cl n'augmente pas proportionnellement au poids corporel total, tandis que le V_d tend à s'accroître avec l'excès de tissu adipeux et en fonction de la solubilité des médicaments [5,6].

Or, $t_{1/2} = \ln(2) / K_e$ et $Cl = K_e \times V_d$, donc $t_{1/2} = \ln(2) \times V_d / CL$ ce qui signifie qu'une augmentation du V_d (notamment dans le cas des molécules lipophiles) sans hausse proportionnelle de la Cl entraîne une diminution de K_e , ce qui va prolonger la demi-vie de ces médicaments.

II. ADAPTATION POSOLOGIQUE CHEZ LES PATIENTS OBÈSES

1. Les descripteurs de poids utilisés chez les sujets obèses

Lorsque la dose d'un médicament est calculée en fonction du poids corporel total ou Total Body Weight (TBW) d'un patient obèse, Cette méthode ne tient pas compte de l'augmentation disproportionnée de la masse grasse par rapport à la masse maigre et à l'eau corporelle. Bien que le TBW soit couramment utilisé pour le calcul des doses, il n'est ni validé ni extrapolable chez les patients obèses. Pour une estimation plus précise des compartiments physiologiques du corps chez les patients obèses, il est recommandé d'utiliser des descripteurs de poids basés sur des équations mathématiques spécifiques. Parmi les descripteurs de poids les plus récents, on peut citer le poids de masse maigre ou Lean Body Weight (LBW). Il représente la masse totale du corps déduite de la masse grasse. Sa mesure peut être obtenue de façon indirecte par différents

procédés parmi lesquels la formule de Janmahastian qui est particulièrement adaptée à la population obèse : [3,10]

Pour les hommes : Masse maigre (kg) = $9270 \times \text{poids total (kg)} / [6680 + (216 \times \text{IMC})]$

Pour les femmes : Masse maigre (kg) = $9270 \times \text{poids total (kg)} / [8780 + (244 \times \text{IMC})]$

Contrairement au LBW fondé sur une justification physiologique solide, le poids idéal théorique ou Ideal Body Weight (IBW) trouve son origine dans une logique épidémiologique liée à la durée de vie maximale et varie en fonction de facteurs tels que la taille, l'âge, le sexe et la morphologie. Cependant, l'IBW décrit la pharmacocinétique de nombreux médicaments mieux que le TBW.

Plusieurs formules mathématiques estiment l'IBW en tenant compte de différents paramètres et les résultats peuvent différer d'une formule à l'autre. La formule de Lorentz, applicable pour les adultes mesurant 140 à 220 cm de taille reste l'une des plus utilisées [3] :

Pour les hommes : Poids idéal (kg) = $\text{Taille (cm)} - 100 - ((\text{Taille (cm)} - 150) / 4)$

Pour les femmes : Poids idéal (kg) = $\text{Taille (cm)} - 100 - ((\text{Taille (cm)} - 150) / 2,5)$

Un descripteur plus récemment développé, dont l'approche est plus réaliste, c'est le poids ajusté ou Adjusted Body Weight (ABW) car il intègre dans sa formule l'excès de poids avec un facteur correctif (Fc) spécifique du médicament.

Poids ajusté (kg) = $\text{poids idéal (kg)} + \text{Fc (poids réel - poids idéal)}$

L'équation se traduit par une valeur entre IBW et TBW et reflète un descripteur plus pertinent tenant compte à la fois de la

composition corporelle et de la molécule considérée [3,10].

Il est essentiel de reconnaître qu'aucun descripteur de poids n'est universellement adapté à tous les médicaments. Chaque descripteur présente des avantages, des inconvénients et des contextes d'utilisation spécifiques. Le tableau I ci-dessous résume les contextes dans lesquels l'utilisation de ces descripteurs est la plus pertinente, ainsi que les avantages et les limites de chacun.

Tableau I : Comparaison des principaux descripteurs de poids utilisés chez l'obèse

Descripteur de poids	Contexte d'utilisation pertinente	Avantages	Inconvénients
Poids corporel total: <i>Total Body Weight (TBW)</i>	Calcul de doses chez des patients normocorpulents. Doses de charge de certains médicaments en cas d'obésité.	Mesure simple	Peut entraîner un surdosage chez les patients obèses en raison de la non-considération de la composition corporelle
Masse maigre: <i>Lean Body Weight (LBW)</i>	Décrire la clairance chez les sujets obèses. Médicaments lipophiles largement distribués dans les tissus maigres	Fournit une estimation plus précise de la masse maigre ; utile pour ajuster les doses chez les patients obèses	Calcul plus complexe, Risque de sous-dosage
Poids idéal théorique: <i>Ideal Body Weight (IBW)</i>	Médicaments dont la distribution est principalement dans la masse maigre.	Formule mathématique simple	Plusieurs formules existent, donnant des résultats variables ; ne prend pas en compte les variations individuelles de la composition corporelle.
Poids ajusté: <i>Adjusted Body Weight (ABW)</i>	Médicaments avec une distribution intermédiaire entre la masse grasse et la masse maigre.	Formule mathématique individualisée. Calcul plus fiable des doses en cas d'obésité.	Ne s'applique pas à tous les médicaments. facteur correctif qui doit-être défini molécule par molécule

L'essor des publications examinant les descripteurs en pharmacocinétique chez les sujets obèses témoigne d'un vif intérêt scientifique, mais soulève également le défi de leur application concrète et de la formulation de recommandations pratiques [10].

Par ailleurs, le choix du descripteur peut varier suivant le régime de leur administration (dose unique ou doses répétées) ainsi que leurs propriétés physico-chimiques notamment la solubilité comme résumé dans le tableau II [5].

Tableau II : Adaptation des doses chez l'obèse selon la solubilité du médicament

Médicament	Hydrosoluble	Faiblement liposoluble	Fortement liposoluble
Adaptation	Selon poids idéal	-DC fonction du poids réel -DE fonction du poids idéal	Pas de règle générale

* DC= dose de charge, DE= Dose d'entretien

Ces propositions d'adaptation posologique considèrent en premier lieu les modifications pharmacocinétiques induites par l'obésité qui dépendent en elles-mêmes la lipophilie ou l'hydrophilie des médicaments,

Médicaments hydrosolubles : Leur distribution étant limitée aux compartiments aqueux, la dose est adaptée en fonction du poids idéal (IBW) ou du poids ajusté (ABW). L'utilisation du poids réel (TBW) pourrait surestimer la dose, augmentant ainsi le risque de toxicité.

Médicaments faiblement liposolubles : Ces molécules peuvent nécessiter une adaptation mixte. La dose de charge peut être calculée selon le poids réel (TBW), tandis que la dose d'entretien est ajustée en fonction du poids idéal (IBW) ou ajusté (ABW), selon les caractéristiques pharmacocinétiques spécifiques du médicament.

Médicaments fortement liposolubles : Leur distribution dans les tissus adipeux étant importante, aucune règle universelle ne

s'applique. La posologie peut être ajustée au cas par cas, souvent basée sur le poids total (TBW), tout en tenant compte des risques de surdosage ou de sous-dosage.

2. Exemples d'adaptation posologique chez les obèses

2.1. Cas des anesthésiques

Dans ce cas, le calcul de la dose initiale repose sur l'absorption et la distribution du médicament, tandis que le celui de la dose d'entretien est influencé par la distribution et la clairance du médicament [4]. Le tableau III résume les recommandations d'ajustement des doses des médicaments utilisés en anesthésie et réanimation.

Tableau III : les recommandations d'ajustement des doses de médicaments utilisés en anesthésie et réanimation [10-12]

Médicament	Dose Adaptée
Atracurium	Selon TBW
Lidocaïne, Propofol, Ketamine	Selon ABW
Atracurium, Rocuronium, Vécuronium, Remifentanil	Selon IBW
Diazépam, Midazolam, Lorazépam	DC selon TBW, DE selon IBW
Sufentanil	DC selon TBW, DE réduite
Etomidate	Si IMC < 40 : TBW, Si IMC ≥ 40 : ABW
Analgésiques opioïdes	IBW ou ABW
Thiopental	DI réduite
Analgésiques non opioïdes, Halopéridol, Quétiapine	Pas d'ajustement de doses

* DC= dose de charge, DE= Dose d'entretien

2.2. Cas des antibiotiques

Seules quelques familles d'antibiotique ont été étudiées avec précision chez le sujet obèse comme les bêta lactamines et les aminosides [6]. Pour calculer la dose de charge nous nous référons aux modifications du volume de distribution chez les obèses, ainsi pour les molécules hydrophiles nous nous basons sur le poids ajusté et pour les

molécules se distribuant dans l'excès de graisse sur le poids total. En revanche, la dose d'entretien est influencée par la clairance du médicament ou au mieux clairance normalisée au poids [13]. Le tableau IV résume des propositions d'adaptation notamment par la SFAR et l'ACCP ainsi que les doses maximales approuvées par la FDA.

Tableau IV : les recommandations d'ajustement des doses des antibiotiques [15-18]

Antibiotique	Dose adaptée
Béta lactamines En curatif En prophylaxie	-DC selon TBW -DE selon ABW avec $f=0.3$ à 0.4 Le double de la dose standard
Ampicilline	Jusqu'à 12g/j
Amoxicilline, Oxacilline	Selon ABW ou TBW
Pipéracilline/ Tazobactam	Jusqu'à 4g/500mg toutes les 6h
Ticarclillin/ Clavulanate	Jusqu'à 24g/j
Ceftriaxone	Jusqu'à 4g/j
Cefazoline En curatif En prophylaxie	Jusqu'à 12g/j Jusqu'à 2 g/3 h
Céfépime, Ceftazidime	2g toutes les 8h en perfusion prolongée
Imipénème	Dose Max 3g/j !! toxicité rénale
Ertapénème	Dose Max 1g/j
Meropenème	Posologie à privilégier 2 g/8 h
Aztreonam	Posologie maximale 2 g/6 h
Polymyxine B, Fluoroquinolones	Selon ABW avec $f=0.4$
Ciprofloxacine	Selon ABW avec $f=0.45$, Dose Max 1200mg/j
Lévofloxacine	Jusqu'à 750mg/24h
Moxifloxacine, Cyclines	Pas d'adaptation nécessaire
Aminosides	Selon ABW avec $f = 0,38$ pour l'amikacine ; $F = 0,43$ pour la gentamicine ;
Macrolides, Colistine	Selon IBW
Clindamycine	En IV : 600 mg toutes les 6h ou 900 mg toutes les 8h Per os : 450–600 mg toutes les 6h ou 600 –900 mg toutes les 8h
Vancomycine	DC 15 à 20 mg/kg : selon TBW (4) DC 20 mg/kg : selon ABW avec $f=0.4$
Linézolide	Selon IBW, Dose Max 1200mg/j
Triméthoprim /sulfamethoxazole	Jusqu'à 320mgTMP /12h per os Ou 8–10 mg TMP/kg/j selon ABW

* DC= dose de charge, DE= Dose d'entretien

2.3. Cas des anticoagulants

Bien que les anticoagulants soient bien étudiés, il y a un manque de consensus quant au choix du meilleur descripteur de poids [7]. Dans le tableau V ci-dessous figurent des recommandations d'adaptation des anticoagulants par les sociétés canadiennes principalement.

Tableau V : les recommandations d'ajustement des doses des anticoagulants par les sociétés françaises et canadiennes [19-25]

Anticoagulant	Dose adaptée en préventif	Dose adaptée en curatif
Héparine non fractionnée	Selon ABW avec $f=0.4$	-
Enoxaparine	De 40 mg SC /12h	1 mg/kg/12h en SC, dose maximale : 150 mg/12h*
Daltéparine	7 500 U SC	100 U/kg/12h en SC, dose maximale : 15 000U/12h*
Tinzaparine	Non recommandée	86 U/kg/12h, dose maximale : 12000 U/12h*
Nadroparine	Non recommandée	Dose maximale de la monographie soit 9 500 U/12h en SC
Fondaparinux		Si $P < 50$ kg : 5 mg/j SC Si $50 < P < 100$ kg : 7,5 mg/j SC Si $P > 100$ kg : 10 mg /j SC
Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran	Pas d'adaptation **	

*SC= Sous cutané, U = Unité

*Au-delà de 150 kg, limiter la dose au poids maximal de 150 kg et effectuer un suivi d'anti-Xa.

**Risque de sous dosage si BMI>40 ou TBW>120

2.4. Cas des médicaments agissant sur le système immunitaire

Les modifications pharmacocinétiques des médicaments sous forme de protéines restent de mécanisme non bien élucidé [26]. Pour les immunoglobulines intraveineuses (IVIg) par exemple, l'utilisation de descripteurs comme IBW ou ABW réduirait les effets indésirables comme le risque thrombotique [27]. Le tableau VI suivant rassemble des propositions d'adaptations relatives à divers médicaments agissant sur le système immunitaire.

Tableau VI : les recommandations d'ajustement des médicaments agissant sur le système immunitaire [28-30]

Médicament	Dose adaptée
Dexaméthasone	12g/j indépendamment du poids
Tocilizumab	800 mg (TBW<160kg)
IVIG	Selon poids ajusté avec f=0,4

CONCLUSION :

Les modifications physiopathologiques induites par l'obésité affectent la pharmacocinétique des médicaments, nécessitant une attention particulière lors de la prescription et de l'ajustement posologique. Bien qu'aucun descripteur de poids ne soit universellement adapté, des approches telles que la modélisation pharmacocinétique de population offrent des perspectives prometteuses pour optimiser l'ajustement des doses chez les patients obèses. Il est essentiel de mener des études supplémentaires pour établir des stratégies d'ajustement posologique fondées sur des données solides, améliorant ainsi la sécurité et l'efficacité thérapeutiques dans cette population croissante.

RÉFÉRENCES

[1]. Khelil M, Ben Abdelaziz A, Zanina Y, Yahia F, Ben Hassine D, Ben Rejeb N, Omezzine A, Bouzlama A, Ben Abdelaziz A. Epidemiology of obesity in Tunisia : HSHS4 study (Hammam Sousse Sahloul Heart Study). Tunis Med. 2022 juillet ;100(7) :551-560. English. PMID : 36571745 ; PMCID : PMC9703907.

[2]. Obesity : preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series 2000, 894 : i-xii, 1- 253.

[3]. Claire Faucon. Estimation du poids des patients dans une structure d'urgence et impact potentiel sur la prise en charge thérapeutique. Sciences pharmaceutiques. 2016. ffdumas-01495910

[4]. Lloret-Linares C, Hachon L. Adaptation posologique chez le sujet obèse. Méd. Intensive. Réa. [Internet]. 13 juin 2015 [cité 25 août 2023] ;24(4) :367-78. Disponible sur : <https://revue-mir.srlf.org/index.php/mir/article/view/992>

[5]. Réanimation 15 (2006) 427–432 Mise au point Particularités pharmacocinétiques chez le patient obèse A. Boulamery-Velly, N. Simon, B. Bruguerolle

[6]. Obésité DOI 10.1007/s11690-016-0520-2 Obésité et antibiothérapie G. Mellon © Lavoisier SAS 201

[7]. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. Clin Pharmacokinet. 2010 ;49(2) :71-87. Doi : 10.2165/11318100-000000000-00000. PMID : 20067334.

[8]. Brill MJ, Diepstraten J, van Rongen A, et al (2012) Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. Clin Pharmacokinet 51 :277–304

[9]. Castro-Balado A, Varela-Rey I, Mejuto B, Mondelo-García C, Zarra-Ferro I, Rodríguez-Jato T, Fernández-Ferreiro A. Updated antimicrobial dosing recommendations

for obese patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2024 May ;68(5)

[10]. Bardin C. Evaluation de différents descripteurs de poids chez le sujet obèse à l'aide d'un modèle de pharmacocinétique de population - application à la metformine, la morphine et l'imatinib [thèse de doctorat]. Paris : Université Paris Descartes ; 2012.

[11]. Servin F. Particularités pharmacologiques liées à l'obésité. MAPAR. 2009.

[12] «Anesthésie-réanimation du grand obèse» [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2018. Disponible sur : <https://sfar.org/wp-content/uploads/2018/10/10-Anesthesie-reanimation-du-grand-obese.pdf> [Consulté le 25/7/2023].

[13]. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000 ;39 :215-31.

[14]. Erstad, B.L., Barletta, J.F. Drug dosing in the critically ill obese patient—a focus on sedation, analgesia, and delirium. *Crit Care* 24, 315 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03040-z>

[15]. Meng L, Mui E, Holubar MK, Deresinski SC. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults. *Pharmacotherapy.* 2017 Nov ;37(11) :1415-1431.

[16]. Polso, A.K., Lassiter, J.L. and Nagel, J.L. (2014), Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review. *J Clin Pharm Ther*, 39 : 584-608. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12200>

[17]. Hites M, Taccone FS. Optimization of antibiotic therapy in the obese, critically ill patient. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2015 ;34(5) :291-298.

[18]. Pranita D Tamma, Samuel L Aitken, Robert A Bonomo, Amy J Mathers, David van Duin, Cornelius J Clancy, *Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections*, *Clinical Infectious Diseases*, 2023 ; ciad428, <https://doi.org/10.1093/cid/ciad428>

[19]. Développement d'un algorithme pour l'adaptation de posologie chez l'obèse morbide en réanimation Guillaume H., Jean A., François S, Katalin T.

[20]. Jamieson MJ, Byon W, Dettloff RW, Crawford M, Gargalovic PS, Merali SJ, Onorato J, Quintero AJ, Russ C. Apixaban Use in Obese Patients : A Review of the Pharmacokinetic, Interventional, and Observational Study Data. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2022 Nov ;22(6) :615-631. Doi : 10.1007/s40256-022-00524-x. Epub 2022 May 16. PMID : 35570249 ; PMCID : PMC9618533.

[21]. Thrombosis Canada. Clinical guidelines for weight-based dosing. Available from : https://thrombosiscanada.ca/hcp/practice/clinical_guides?language=en-ca&guideID=9213

[22]. Omedit Normandie. Regional anticoagulant guide 2022. Available from : <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/34151/guide-anticoagulant-regional-20220926.pdf>

[23] Apesquebec. Guide des héparines. Available from : <https://www.apesquebec.org/sites/default/files/publications/publications-conjointes/20170802-guide-heparines.pdf>

[24] Zhao Y, Guo M, Li D, Xu W, Pan C, He C, Cui X. Pharmacokinetics and Dosing Regimens of Direct Oral Anticoagulants in Morbidly Obese Patients : An Updated

Literature Review. Clin Appl Thromb Hemost. 2023 ;29 :10760296231153638. Doi : 10.1177/10760296231153638. PMID : 36760080.

[25] Ballerie A, Nguyen Van R, Lacut K, Galinat H, Rousseau C, Pontis A, Nédelec-Gac F, Lescoat A, Belhomme N, Guéret P, Mahé G, Couturaud F, Jégo P, Gouin-Thibault I. Apixaban and rivaroxaban in obese patients treated for venous thromboembolism : Drug levels and clinical outcomes. Thromb Res. 2021 Dec ;208 :39-44. Doi : 10.1016/j.thromres.2021.10.009. Epub 2021 Oct 15. PMID : 34689080.

[26] Kerr, J. ; Quinti, I. ; Eibl, M. ; Chapel, H. ; Späth, P.J. ; Sewell, W.A.C. ; Salama, A. ; Van Schaik, I.N. ; Kuijpers, T.W. ; Peter, H.-H. Is dosing of therapeutic immunoglobulins optimal ? A review of a three-decade long debate in europe. Front. Immunol. 2014, 5, 629.

[27] : Brunetti, L. ; Chapy, H. ; Nahass, R.G. ; Moore, R. ; Wassef, A. ; Adler, D. ; Yurkow, E. ; Kagan, L. Relationship between Body Composition and Serum Immunoglobulin Concentrations after Administration of Intravenous Immune Globulin—Preclinical and Clinical Evidence. Pharmaceutics 2023, 15, 510. <https://doi.org/pharmaceutics15020510>

[28] Barletta, J.F., Erstad, B.L. Drug dosing in hospitalized obese patients with COVID-19. Crit Care 26, 60 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03941-1>

[29] Ameratunga, R. Initial intravenous immunoglobulin doses should be based on adjusted body weight in obese patients with primary immunodeficiency disorders. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2017, 13, 47.

[30] Retrospective Evaluation of IVIG Use : Appropriateness and Potential Cost Savings

from Body-Weight dosing at a Northeastern Tertiary Hospital in the United States. Alec F, Christopher O, Jayashri S, Nicholas T

EVALUATION DES CONNAISSANCES DES PATIENTS EN INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Fatma Sellami^{1,2}, Ghada Jallouli², Nada Sellami^{3,4}, Khouloud Ben Jeddou^{2,5},

Aymen Abbassi^{1,2}, Nabil Chouchen²

1) Service de pharmacie, Hôpital Charles Nicolle de Tunis, Tunisie;

2) Université de Monastir, Faculté de Pharmacie de Monastir, Tunisie

3) Service de Médecine interne A, Hôpital Charles Nicolle de Tunis, Tunisie

4) Université d'El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, Tunisie

5) Service de Pharmacie hôpital Universitaire de Bizerte, Tunisie

RÉSUMÉ:

L'objectif de l'étude était de décrire les connaissances des patients en insuffisance rénale chronique, se rapportant à leur pathologie, traitement et régime alimentaire et les facteurs influençant. Patients et méthode : Nous avons collecté les données sociodémographiques des patients, leur profil clinique et leurs connaissances sur leur pathologie en utilisant un questionnaire. Résultats : 32 patients ont participé à l'étude, la moyenne d'âge était de 59 ans. 50% des patients avaient un niveau d'étude secondaire ou université et 60% n'avaient pas de travail. 84% des patients étaient au stade terminal. Parmi les patients, seulement 9 (28%) avaient reçu des informations concernant leur pathologie. 97% de la population avaient des connaissances faibles en leur pathologie (score < 10/20). L'analyse bi variée a révélé que ces connaissances diminuent avec l'âge des patients ($p \leq 0.05$) et augmentent avec le niveau éducationnel. Conclusions: Les connaissances des patients IRC sur leur pathologie doivent être améliorées par des séances d'éducation thérapeutique. Les patients âgés et les patients à faible niveau d'éducation ont davantage besoin de séances d'information.

Mots clés: Connaissance- Insuffisance rénale chronique- Facteurs déterminants

ABSTRACT

The target of this study was to evaluate the knowledge of patients with Chronic Kidney disease in their pathology, treatment and diet and determining factors. Patients and method: We collected socio demographic characteristics of the patients, their clinical profile and the patients' disease knowledge by using a score survey. Results: A total of 32 patients participated to our survey, the age average was 59 years old. 50% of the patients were in high school or over and 60% were jobless. Most of them have end-stage kidney disease (84%). The average duration of the kidney disease was 13,28 years ($\pm 11,28$). Among the patients, only 9 (28%) have received informations about their pathology, treatment and diet. 97% of the population have a low score in their disease knowledge (score < 10/20). The bivariate analysis revealed that this knowledge decreases with the age of the patients ($p \leq 0.05$) and increases with the educational level ($p = 0.04$). Conclusion: The patients' knowledge in their Kidney disease needs to be improved. Old patients and patients with low educational level are more in needs of informational sessions.

Keywords: Knowledge- Chronic kidney disease- Determining factors

1. INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est un véritable problème mondial de santé publique [1].

Dix pour cent de la population mondiale est concernée par les maladies rénales chroniques qui peuvent conduire à une chronicité de l'insuffisance rénale [2].

En Tunisie, le coût de la prise en charge des patients dialysés pour l'année 2011 a dépassé les 90 millions de dinars (37000 Euro), soit près de 5% des dépenses globales de santé [1]. Toutefois, l'incidence de la maladie rénale chronique augmente régulièrement.

À l'ère actuelle de la médecine centrée sur le patient, il est communément admis que les patients informés obtiennent de meilleurs résultats de santé [3, 4]. La nécessité d'éduquer les patients afin de leur permettre de participer au choix approprié de toutes les options thérapeutiques dans l'insuffisance rénale terminale semble évidente [5].

En effet, chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale, une faible culture sanitaire a été associée à des taux plus élevés d'hospitalisation et de mortalité [6,7].

Afin de pouvoir éduquer nos patients, il est nécessaire d'avoir une idée sur leur connaissance afin de corriger les informations erronées, compléter par le nécessaire et d'adapter les outils d'éducation. Recueillir les attentes des patients ne suffit pas pour déterminer leurs besoins éducatifs. Il faut une analyse des données sur les connaissances et les apprentissages nécessaires afin de permettre à nos patients une évolution d'un niveau jugé insuffisant à un niveau désiré [8]. A notre connaissance, il s'agit de la première étude évaluant et analysant les

connaissances des patients en insuffisance rénale chronique en Tunisie.

L'objectif principal de cette étude est de décrire le niveau de connaissance des patients en insuffisance rénale chronique se rapportant à leur pathologie, traitement et régime alimentaire.

L'objectif secondaire est de déterminer les facteurs influençant ce niveau de connaissance

2. PATIENTS ET METHODES

2.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale réalisée à l'hôpital Charles Nicolle de Tunis, sur une période de 12 mois (de janvier 2021 jusqu'à janvier 2022).

Cette étude a obtenu l'accord du comité éthique local de l'hôpital.

2.2. Population de l'étude

Patients en insuffisance rénale chroniques hospitalisés ou consultants au service de médecine interne A de l'hôpital Charles Nicolle.

Le critère d'inclusion était le consentement pour participer à l'enquête.

Les critères d'exclusion étaient:

- Patients comprenant mal l'arabe et ceux qui étaient incapables de répondre.
- Patients avec un état clinique, émotionnel instables.
- Patients ayant connu un changement de traitement majeur pendant l'étude.

2.3. Critère d'évaluation

Les critères d'évaluation primaires sont basés sur le degré de connaissance des patients de leur pathologie, le régime

alimentaire associé et leur traitement. Nous avons accordé un point pour chaque connaissance juste exprimée par le patient, nous avons calculé un score par domaine de connaissance et un score total de connaissance pour chaque patient noté sur 20. Selon ce score, nous avons classé le niveau de connaissances des patients.

2.4. Collecte des données

Le recueil des données a été fait par un questionnaire préétabli en langue arabe composé de deux parties : Une fiche de renseignements sociodémographiques et cliniques et un questionnaire sur la connaissance de l'insuffisance rénale chronique, le régime alimentaire et le traitement. Pour cette deuxième partie du questionnaire, nous avons effectué une recherche bibliographique ; nous avons eu recours à différents références scientifiques concernant la maladie rénale chronique. La recherche a été faite par les termes suivants (maladie rénale chronique, évaluation de la connaissance de la maladie et du traitement) afin de trouver des différents items nécessaires pour la conception de ce questionnaire.

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) des patients a été estimé selon la formule MDRD : $DFG \text{ créatinine} = 186 * (\text{Créatinine} / 88.4)^{-1.154} * \text{Age}^{-0.203} * (0.742 \text{ si sexe féminin}) * (1.212 \text{ si sujet noir})$.

Nous avons adopté la classification de KDIGO pour déterminer le stade de l'insuffisance rénale chronique de nos patients : Stade 1 à $DFG > 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$; Stade 2 à $60 < DFG < 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$; Stade 3 à $30 < DFG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$; Stade 4 à $15 < DFG < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$; Stade 5 à $DFG < 15 \text{ ml/}$

min/1,73m^2

Nous avons formulé des questions d'enquête portant sur les informations reçues et futures (4 questions) ainsi que sur les différents domaines de connaissance de la pathologie rénale, hygiène de vie et le traitement : 21 questions ont été générées.

Nous avons misé sur les dimensions suivantes : Connaissance générale de la pathologie : 5 items; Connaissance de son stade de pathologie : 1 item; Connaissance des symptômes de progression : 1 item; Connaissance du traitement lié à l'insuffisance rénale : 2 items; Connaissance en rapport avec l'automédication : 2 items; Connaissance en rapport avec l'alimentation et l'hygiène de vie: 2 items; Connaissance de son traitement : 1 item avec 4 composantes : connaissance de médicaments utilisés, indications, heure et nombre d'unité, prise de traitement par rapport à l'alimentation.

Pour la dernière dimension, nous avons considérés que le patient devait connaître les 4 composantes de l'item pour être considéré comme connaisseur de son traitement.

Le questionnaire a été validé par : Une validation faciale par deux pharmaciens universitaires natif en langue arabe. Cette évaluation avait pour but de vérifier la clarté et la compréhension du questionnaire à soumettre aux patients dans le test pilote. Un test pilote conduit sur 6 patients en IRC. Nous avons à la suite corrigé les éléments de construction et toute confusion remarquée dans la compréhension des éléments par les répondants. Une validation du contenu par méthode DELPHI: nous avons fait appel à un comité d'experts en divers domaines

des soins des maladies rénales pour donner leur avis sur les différents items abordés dans le questionnaire.

Par la suite, nous avons rencontré individuellement les patients au service de médecine interne de l'hôpital universitaire Charles Nicolle lors d'un entretien non directif. La première partie du questionnaire a été renseignée à partir du dossier du patient

Ensuite, nous avons posé chaque question au patient et nous l'avons laissé s'exprimer et nous avons coché au fur et à mesure les réponses sur le questionnaire préétabli.

2.5. Analyse statistique

Les données de cette étude ont été analysées avec le logiciel SPSS version 18. Une analyse descriptive a été effectuée et selon le type de variable, nous avons utilisé les valeurs correspondantes comme suit :

- Variables quantitatives sont exprimées en moyenne, écart type,
- Variables qualitatives sont exprimées en effectif (pourcentage)

L'existence d'associations entre le score obtenu et d'autres facteurs d'intérêt (Information intérieur, Genre, Etat civil, Niveau d'instruction, Profession, Source d'information, Existence d'autres pathologies associées à l'IRC) a été recherchée par le test de Student ou le test d'ANNOVA si le facteur est qualitatif et par le test de Pearson si la variable est quantitative. Les variables qui avaient une valeur $p \leq 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives (niveau de confiance de 95%).

3. RESULTATS

3.1 Analyse descriptive

3.1.1 Paramètres socio démographique

Au total 32 patients ont participé à notre étude avec un sexe ratio de 0.88 et une moyenne d'âge de 59.59 ($\pm$ Ecart-type 14.06) ans

Les variables qualitatives sociodémographiques sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1: Analyse descriptive des paramètres sociodémographiques qualitatifs

Variables	Paramètres	N	%
Genre	Homme	15	47
	Femme	17	53
Environnement	Urbain	31	97
	Rural	1	3
	Marie	18	56
Etat civil	Divorce	2	6
	Veuf	1	3
	Célibataire	11	35
	Analphabète	9	28
Niveau d'instruction	Primaire	7	22
	Secondaire	13	41
	Universitaire	3	9
	Sans activité	19	60
Profession	Fonctionnaire	10	31
	Responsable projet	3	9

3.1.2 Paramètres cliniques

Concernant le stade d'insuffisance rénale, 5 patients (16%) étaient en insuffisance rénale modérée et 27 (84%) étaient en insuffisance rénale terminale. Concernant les effets indésirables des traitements, 27 patients (84%) n'avaient jamais eu d'effets indésirables et 5 (16%) ont manifesté des effets indésirables non spécifiés.

La moyenne de la DFG de nos patients était 13.00 ml/min/1,73m² (± 11.31). La moyenne de l'ancienneté de l'insuffisance rénale de nos patients était de 13,28 années ($\pm 11,28$) et la moyenne de l'ancienneté du stade de l'insuffisance rénale était 9.78 ans (6 ans)

3.1.3 Séance d'information et désir de formation

Parmi nos patients, 9 (28%) déclarent avoir reçu des informations concernant leur

pathologie, traitement ou alimentation. Les sources de ces informations étaient : un médecin pour 4 patients (13%), la famille pour 2 patients (6%), un paramédical (1 patient soit 3%), internet (1 patient soit 3%). Concernant les formations futures, 29 patients (91%) déclarent vouloir en bénéficier. Les moyens et supports souhaités sont représentés par la figure 2.

3.1.3 Evaluation des connaissances des patients

Les résultats des connaissances sur les différents domaines sont représentés dans les tableaux 2, 3 et 4.

Concernant la classification des patients selon leur niveau de connaissance, 31 (97%) avaient un niveau de connaissance insuffisant avec un score < 10/20.

Tableau 2 : Niveau de connaissance des patients sur la pathologie

Domaine de connaissance	Moyenne/20	Ecart type	Variables	Paramètres	N	%
Connaissance générale de la pathologie	10,86	±3,02	Connaissance rôle des reins	Aucune réponse juste	4	13
				Une réponse juste	26	81
				Deux réponses justes	2	6
			Connaissance qu'il y a des stades d'insuffisance rénale	Ne Sait pas	27	84
				Sais	5	16
			Connaissance de la chronicité de la pathologie	Ne sait pas	1	3
				Sait	31	97
			Connaissance du bilan d'évaluation de la fonction rénale	Ne sait pas	10	31
				Sait	22	69
			Connaissance de son stade de pathologie	0,28	±0,46	Connaissance des pathologies chroniques pouvant affecter la fonction rénale
Une réponse juste	9	28				
Deux réponses justes	21	66				
Connaissance de son stade de pathologie	Ne sait pas	23				72
	Sais	9				28
Connaissance des symptômes de progression	2,63	±2,46	Connaissance des symptômes de progression	Aucune réponse juste	11	34
				Une réponse juste	8	25
				Deux réponses justes	6	19
				Trois réponses justes	6	19
				Quatre réponses justes	1	3

Tableau 3 : Niveau de connaissance des patients sur les médicaments

Domaine de connaissance	Moyenne/20	Ecart type	Variables	Paramètres	N	%
Connaissance du traitement lié à l'insuffisance rénale	2,63	±2,46	Connaissance des choix thérapeutiques de l'IR terminale	Aucune réponse juste	2	6
				Une réponse juste	20	63
				Deux réponses justes	10	31
			Connaissance des traitements adjuvant dans la prise de l'IR	Aucune réponse juste	17	53
				Une réponse juste	5	16
				Deux réponses justes	8	25
				Trois réponses justes	2	6
			Prise de traitement en automédication	Oui	2	6
				Non	30	94
			Connaissance en rapport avec l'automédication	6,41	±4,44	Connaissance des classes des médicaments qui peuvent dégrader la fonction rénale
	Une réponse juste	3				9
	Deux réponses justes	1				3
	Trois réponses justes	2				6

Tableau 4 : Niveau de connaissance des patients sur le régime alimentaire et l'hygiène de vie

Domaine de connaissance	Moyenne	Ecart type	Variables	Paramètres	N	%
Connaissance en rapport avec l'alimentation et l'hygiène de vie	5,90	±2,77	Connaissance des aliments ne devant pas être consommés par le patient en IR	Aucune réponse juste	2	6
				Une réponse juste	2	6
				Deux réponses justes	2	6
				Trois réponses justes	2	6
				Quatre réponses justes	9	28
				Cinq réponses justes	4	14
				Six réponses justes	6	19
				Sept réponses justes	3	9
				Huit réponses justes	2	6
			Connaissance des règles d'hygiène de vie du patient en IR	Aucune réponse juste	10	31
				Une réponse juste	16	50
				Deux réponses justes	5	16

3.2. Analyse bi variée avec le score obtenu

3.2.1 Variables qualitatives

L'analyse bi variée des paramètres qualitatifs en fonction du score de connaissance obtenu sont représentés dans le tableau 5.

Tableau 5: Analyse bi variée des paramètres qualitatifs en fonction du score de connaissance

Variable	Score Total			
	Niveau	Moyenne	Ecart type	P
Information antérieure	Non	5,71	1,90	0.273
	Oui	7,94	2,56	
Genre	Homme	7,00	2,45	0.354
	Femme	5,75	2,05	
Etat civil	Marié	5,41	1,85	0.03
	Divorcé	9,57	4,51	
	Veuf	2,97	.	
	Célibataire	7,58	1,44	
Niveau d'instruction	Analphabète	4,91	2,36	0.04
	Primaire	6,01	1,37	
	Secondaire	6,93	1,76	
	Universitaire	8,79	3,83	
Profession	Sans travail	5,91	2,06	0.37
	Fonctionnaire	7,19	2,76	
	Responsable projet	6,24	2,01	
	Pas de source	5,71	1,90	
Source de l'information fournie	Médecin	8,82	3,13	0.05
	Paramédical	9,36	.	
	Famille	5,31	0,90	
	Internet	9,36	.	
Autres pathologies associées à l'IRC	Autres	6,80	.	0.34
	Aucune pathologie	6,80	1,53	
	Diabète	3,40	1,53	
	HTA	6,64	2,32	
	Insuffisance Cardiaque	9,36	.	
	Diabète/HTA/Hyperuricémie	5,53	.	
	Lupus/HTA	5,10	.	
	HTA/Dyslipidémie/FA	8,93	.	
	HTA/Diabète/Dyslipidémie	6,38	.	
	HT/FA	4,68	.	
	HTA/Diabète	9,36	.	
	HTA/Dyslipidémie	5,53	2,65	

3.2.2 Variables quantitatives

L'analyse bivariée des paramètres quantitatifs en fonction du score de connaissance obtenu a révélé une corrélation significative entre l'âge et le score obtenu ($p=0.04$). Pour les autres facteurs, les résultats étaient comme suit : Clairance ($p=0.56$), ancienneté du stade de l'IR ($p=0.93$), ancienneté de l'IR année ($p=0.69$).

4. DISCUSSION

Cette étude avait pour objectif de décrire les connaissances des patients en insuffisance rénale chronique se rapportant à leur pathologie, traitement et régime alimentaire.

Notre population avait un sexe ratio 0.88 avec une moyenne d'âge 59,59 ans (± 14.06) et une moyenne de DFG de 13 (± 11.31) ml/min/1,73m². Dans une étude transversale menée par Wright Nunes JA et al, évaluant les connaissances des patients en IRC au Canada, la population d'étude étaient aussi homogène (57 % d'hommes) avec un âge médian de 66 (13) et un débit de filtration moyen s'établissant à 16 (5,9) ml/min/1,73 m² [9]. Dans une étude menée à Oman, l'âge médian des patients en IRC était 46,5 (17) une population plutôt homogène (57% homme) et 56% des patients avaient une DFG >15ml/min/1,73m² [10].

Les caractéristiques de nos patients en insuffisance rénale chronique se rapprochent de celles des pays développés.

La majorité de nos patients étaient sans activité professionnelle ceci pourrait être

expliqué par l'impact de l'IRC sur la vie sociale des patients et leur insertion dans la vie active. M. Evans et al ont conclu que les stades avancés de l'insuffisance rénale chronique représentent un fardeau clinique et économique important [11].

Notre étude a mis en évidence un défaut d'information fournie à nos patients en IRC. En effet, plus de 2/3 de notre population d'étude déclare n'avoir pas reçu d'information concernant leur pathologie, l'hygiène de vie ou leur traitement et uniquement quatre patients déclarent leur médecin comme source des informations reçues. Par contre, 68% des patients déclarent avoir reçu une éducation se rapportant à l'insuffisance rénale chronique dans une étude au Canada [9], 69% des participants à une étude à Oman déclarent passer assez de temps avec leur médecin mais uniquement 37% avouent avoir reçu des outils éducatifs [10]. Selon une revue systématique de 20 études (12 324 patients), environ 23 % des patients en IRC aux Etats-Unis ont des compétences en santé problématiques [12]. L'accès à l'information est un droit du patient et les médecins et tout autre personnel de la santé ont le devoir d'informer.

Le niveau de connaissance de nos patients était très insuffisant. En effet uniquement un patient a obtenu un score supérieur à dix. Ces scores insuffisants concernaient pratiquement tous les domaines.

En ce qui concerne le domaine des connaissances générales de la pathologie,

la moyenne obtenue étaient de 10.86 (± 3.02). La majorité de nos patients avaient énuméré une seule fonction des reins et aucun ne connaissait les 3 fonctions, pourtant importante, de cet organe. Plus des $\frac{3}{4}$ de nos patients ne connaissait pas qu'il y avait des stades évolutifs de l'insuffisance rénale chronique. Cette ignorance du caractère évolutif de la pathologie pourrait influencer l'observance de nos patients et leur assiduité aux contrôles médicaux.

La plupart de nos patients ne connaissaient pas le stade de leur insuffisance rénale et 34% d'eux ne connaissait aucun des signes de progression de la maladie. Ceci pourrait induire un retard de consultation par les patients et de prise en charge. Un résultat similaire a été retrouvé dans l'étude menée par F. Al Rahbi et al : 64% des patients n'avaient pas une idée sur le stade de leur insuffisance rénale et 36% ne connaissait pas les signes uréiques nécessitant une consultation au service d'urgence [10].

La moyenne des connaissances en rapport avec l'alimentation et l'hygiène de vie de nos patients était de $5.9/20 \pm 2.77$. Dans l'étude de Wright Nunes JA et al, deux tiers des patients estimaient avoir des connaissances insuffisantes concernant les symptômes de l'IRC et les aliments à éviter [13]. L'alimentation des patients est un élément important dans la prise en charge des patients en insuffisance rénale chronique. La méta-analyse conduite par T.Naber et al a conclu que la prise en charge nutritionnelle des patients en insuffisance

rénale chronique par un diététicien agréé est essentielle pour retarder la progression de la maladie et prévenir les comorbidités et la mortalité [14].

Une insuffisance des connaissances du traitement a été retrouvée chez nos patients. Ceci influence l'efficacité des médicaments, favorise les complications et diminuerait l'adhérence des patients à leur traitement.

Nous avons retrouvé une dépendance entre le score de connaissance de nos patients et les facteurs suivants : âge, état civil, niveau d'instruction et la source d'information obtenue. De faibles connaissances objectives et perçues ont été indépendamment associées à un âge plus avancé ; ce qui n'a pas été le cas pour le sexe, le revenu et le niveau de scolarité [9]. D'autre étude ont retrouvé des scores de connaissance bas chez les patients âgés [15,16].

Le niveau de connaissance des patients et le désir de formation exprimée par la plupart d'entre eux nous pousse à mettre en place un programme d'éducation thérapeutique en faveur de ces patients dans les brefs délais. Le chemin de l'IRC est long. Le patient doit suivre des séances d'éducation thérapeutique afin d'acquérir des compétences en santé, déclinées en compétences d'auto-soins et d'adaptation à la maladie néphrologique afin de prendre conscience, de son atteinte évolutive et des moyens à mettre en œuvre pour ralentir son évolution [17]. Différentes compétences

sont à acquérir au cours de ces séances d'éducation thérapeutique. Le patient de-vrait être capable de repérer les signes cliniques et biologiques en lien avec l'IRC ainsi que les signes d'aggravation de la fonction rénale afin d'éviter les situations d'urgence. Il devrait aussi savoir faire le lien entre les symptômes, la maladie, les marqueurs biologique, les aliments et les traitements. Le patient pourrait alors différencier les situations où il est urgent de consulter des situations nécessitant une auto gestion de son traitement ou de son alimentation. Il pourrait être capable de calculer la quantité de protéine permise suite à l'interprétation de son bilan urémique ou la dose de Polystyrène sulfonate à prendre pour régler son hyperkaliémie.

Au cours de cette étude, nous avons utilisé un questionnaire validé rédigé en langue arabe. Nous avons exploré différent domaine de connaissance.

Cette étude nous a permis de déterminer certains facteurs qui pourraient influencer la connais-sance des patients. Néanmoins, des limites peuvent être énumérées. Cette étude a concerné un petit effectif. En élargissant le nombre des patients, on pourra obtenir un meilleur résultat pour les critères influençant la connaissance. Notre population n'est pas très homogène de point de vue socio-économique puisque nous avons ciblé uniquement les patients consultant à l'hôpital.

5. Conclusion

Les résultats de cette étude rapportent un

niveau de connaissance insuffisant dans tous les do-maines chez nos patients en IRC. Le manque de savoir s'associe généralement une défaillance du savoir être et du savoir-faire. Il est donc indispensable de mettre en place un programme d'éducation thérapeutique pour les patients au sein de notre hôpital. L'analyse descriptive des connaissances nous permettra la mise en place d'outil éducationnel ciblant les connaissances non acquises par nos patients. Ce programme visera tous les niveaux du savoir afin de permettre au patient une meilleure adaptation.

Conflit d'intérêt : Pas de conflit d'intérêt

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Chaabouni Y, Yaich S, Khedhiri A, Zayen MA, Kharraf M, Kammoun K, et al. Profil épidé-miologique de l'insuffisance rénale chronique terminale dans la région de Sfax. Pan Afr Med J. 2018;29:64.
- [2] Vasmant D. Maladie rénale chronique : prévention des risques de iatrogénies médicamenteuses et dépistage de la maladie. NephrolTher. 2019;15:465-7.
- [3] Wright-Nunes JA, Luther JM, Ikizler TA, Cavanaugh KL. Patient knowledge of blood pres-sure target is associated with improved blood pressure control in chronic kidney disease. Patient EducCouns.2012;88(2):184-188.
- [4] Tuot DS, Plantinga LC. What patients don't know may hurt them: knowledge and the percep-tion of knowledge among patients with CKD. Kidney Int. 2011;80(12):1256-1257

- [5] Finkelstein FO, Story K, Firanek C, Barre P, Takano T, Soroka S, et al. Perceived knowledge among patients cared for by nephrologists about chronic kidney disease and end-stage renal disease therapies. *Kidney Int.* 2008;74:1178-84.
- [6] Green JA, Mor MK, Shields AM, Sevic MA, Arnold RM, Palevsky PM, et al. Associations of health literacy with dialysis adherence and health resource utilization in patients receiving maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:73-80.
- [7] Cavanaugh KL, Wingard RL, Hakim RM, Eden S, Shintani A, Wallston KA, et al. Low health literacy associates with increased mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1979-85.
- [8] Dufey Teso A, Moutet A.L, Lefuel P, De Seigneux S, Golay A, Martin PI. Therapeutic education program should be adapted to the specificity of chronic kidney disease. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2019;15; 193–200
- [9] Molnar A, Akbari A, Scott Brimble K. Perceived and Objective Kidney Disease Knowledge in Patients With Advanced CKD Followed in a Multidisciplinary CKD Clinic. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*, 2020: 7; 1–10
- [10] Al Rahbi F, Al Salmi I. Awareness, Knowledge, and Perception of Chronic Kidney Disease Patients at Renal Medicine Outpatients' Clinic. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2020;31(6):1351-1360.
- [11] Evans M, Lewis RD, Morgan AR, Whyte MB, Hanif W, Bain SC and all. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther.* 2022 Jan;39 (1):33-43
- [12] Fraser SDS, Roderick PJ, Casey M, Taal MW, Yuen HM, Nutbeam D. Prevalence and associations of limited health literacy in chronic kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:129–37.
- [13] Wright Nunes JA, Wallston KA, Eden SK, Shintani AK, Ikizler TA, Cavanaugh KL. Associations among perceived and objective disease knowledge and satisfaction with physician communication in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;80:1344–51.
- [14] Naber T, Purohit S. Chronic Kidney Disease: Role of Diet for a Reduction in the Severity of the Disease. *Nutrients.* 2021 Sep 19;13(9):3277
- [15] Wright JA, Wallston KA, Elasy TA, Ikizler TA, Cavanaugh KL. Development and results of a kidney disease knowledge survey given to patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(3):387- 395.
- [16] Wright Nunes JA, Wallston KA, Eden SK, Shintani AK, Ikizler TA, Cavanaugh KL. Associations among perceived and objective disease knowledge and satisfaction with physician communication in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;80(12):1344-1351.
- [17] D'Ivernois JF, Gagnayre R. [The patient's psychosocial skills: A proposal]. *Education Thérapeutique du Patient/ Therapeutic Patient Education*; 2016

ASPECTS PRATIQUES SUR LA GESTION DES STUPÉFIANTS DANS LES OFFICINES

M. Helmi FESSI, Dr Sonia TRIKI, Dr Narjess ANNABI, M. Mehdi SFAR GANDOURA

INTRODUCTION :

La gestion des stupéfiants dans les officines est fréquemment sujette à des dysfonctionnements et ceci malgré le détail apporté par la loi N°69-54 du 26 juillet 1969 relative aux substances vénéneuses et les lois qui l'ont modifié ou complété. Cette situation peut s'expliquer et non se justifier, par :

1-Un turnover des stupéfiants généralement faible dans le secteur officinal en comparaison avec le secteur hospitalier ou celui des cliniques à valence chirurgicale ;
2-La complexité des opérations de gestion des produits tableau B. En effet, la pharmacien d'officine se doit de : se déplacer pour s'approvisionner en personne de ces produits, s'obliger de détenir une liste minimale des stupéfiants, sécuriser leur détention, lors de la dispensation : valider l'ordonnance, garantir la traçabilité, comptabiliser ces produits, conserver les documents et les pièces y afférentes, et en référer à l'inspection pharmaceutique. Chacune de ces opérations constitue un point critique potentiellement générateur d'anomalies.

La faible rotation des stupéfiants dans les officines et le grand nombre des règles à observer dans leur gestion ne justifient

pas pour autant le refus de détenir et de dispenser ces médicaments.

Les articles 7 et 8 du code de déontologie pharmaceutique imposent au pharmacien à œuvrer pour la protection de la santé publique ; encore plus, la loi N°69-54 portant réglementation des substances vénéneuses n'exige du pharmacien la détention des stupéfiants d'une manière permanente en vue de leur dispensation.

L'objectif recherché à travers cet article est de rappeler en précisant les normes juridiques régissant les opérations des médicaments du tableau B dans l'officine tout en évitant les anomalies fréquemment constatées en la matière. Cet objectif est d'autant plus important que cette gestion engage aussi bien la responsabilité disciplinaire du pharmacien que sa lourde responsabilité pénale. Les sanctions pénales prévues par la N°69-54 sont extrêmement répressives en cas d'infractions.

Aspects législatif et réglementaire

La principale référence juridique relative aux stupéfiants utilisés en thérapeutique est la N°69-54 du 26 juillet 1969 portant réglementation des substances vénéneuses. Presque 70 articles (de l'article 26 à l'article 94) sur un total de 127 articles concernent les

normes régissant le tableau B. 24 articles (de l'article 72 à l'article 94) stipulent des normes spécifiques au secteur officinal auxquels il faut rajouter d'autres règles telles que l'exonération (article 5), l'étiquetage (article 7), la détention (article 34) et les sanctions (de l'article 99 à l'article 117).

Ce texte se caractérise par trois éléments négatifs :

- 1- Anachronisme
- 2- Lourdeur
- 3- Occultation du secteur hospitalier

Et un élément positif :

- 4- Modification de la loi en 2009.

1- ANACHRONISME

La loi N°69-54 a plus que 50 ans ; au-delà de la durée, beaucoup de règles sont dépassées par la réalité qu'elle soit nationale ou internationale et exigent leur révision.

2- LOURDEUR

Par principe, une loi ordinaire se doit d'être relativement courte donc facilement lisible. Elle doit stipuler les normes princeps et c'est au pouvoir exécutif d'appliquer les normes législatives grâce à son pouvoir réglementaire (décrets et arrêtés). Il en résulte une plus grande souplesse et une rapidité dans la révision des normes réglementaires contrairement aux normes législatives. Les 127 articles de la N°69-54 peuvent être réduits et un certain nombre d'entre eux relatifs particulièrement au tableau B peuvent être à caractère réglementaire, d'où une grande facilité et rapidité de la veille réglementaire.

3- OCCULTATIONS DU SECTEUR HOSPITALIER ET DES CLINIQUES

Seulement quatre articles de la loi N°69-54 du 26 juillet 1969 (articles 19, 20, 21 et 74) concernent les structures sanitaires publiques et privées. Cela constitue un paradoxe sachant que ce texte méconnaît un secteur où l'utilisation des stupéfiants est plus importante en volume que le secteur officinal. L'explication tient au fait qu'à la date de la publication de la loi (1969) la carte sanitaire nationale comprenait très peu d'établissements publics de santé et presque pas de cliniques privées, ceci d'une part ; d'autre part, les services cliniques de l'époque n'étaient pas autant utilisateurs des stupéfiants (en qualité et en quantité) qu'actuellement.

Afin de pallier à ce défaut, le Ministère de la santé avait publié deux circulaires datées du 4 Mai 1998, toujours en vigueur :

La circulaire N°45 ayant pour objet : « Gestion des stupéfiants et uniformisation des imprimés et des registres de la comptabilité des stupéfiants ainsi que des modalités du contrôle de leur circuit de distribution et de prescription dans les structures sanitaires privées ».

La circulaire N°46 ayant le même objet applicable aux structures sanitaires publiques.

Ces deux directives administratives bien que détaillées et certaines des opérations du tableau B sont similaires à celles prévues dans le régime du tableau B pour les officines,

elles n'ont cependant aucune assise légale ou réglementaire.

D'autre part, les opérations y décrites, sont manuelles, donc très fastidieuses surtout dans le secteur hospitalier.

A titre d'exemple, la comptabilité manuelle est consommatrice d'un temps de travail par le pharmacien long et répétitif. Les deux circulaires publiées en 1998, auraient pu introduire l'utilisation de l'outil informatique, plus rapide et plus fiable pour la comptabilité des stupéfiants dans les structures sanitaires.

4- MODIFICATION DE LA LOI N°69-54

La loi relative aux substances vénéneuses a été modifiée en 2009 sur un certain nombre de normes relatives au tableau B. C'est la loi N°30 du 9 juin 2009 qui a introduit des modifications ; ce texte avait comme considérant la nécessité d'améliorer l'accessibilité pour les patients algiques, aux antalgiques centraux. Les modifications ont porté sur :

- L'allongement de la durée maximale du traitement.
- L'assouplissement de la durée de validité des prescriptions du tableau B.
- L'amélioration de l'accessibilité géographique des patients pour les pharmacies dispensatrices.
- La confirmation législative de la détention d'une liste minimale de stupéfiants pour tout grossiste répartiteur et pharmacien d'officine.

Régime du tableau B dans les officines

Sont rappelées dans cette présentation les

différentes opérations effectuées dans les officines, les pièges à éviter et les précautions à prendre lors de ces opérations.

Ces opérations sont les suivantes :

- 1- Approvisionnement des officines
- 2- Détention d'une liste minimale des stupéfiants
- 3- Conditions de détention
- 4- Règles de prescription et de dispensation
- 5- Comptabilité et traçabilité des stupéfiants
- 6- Conservation des pièces et documents relatifs aux stupéfiants
- 7- Passation lors de la cession d'une officine

1- APPROVISIONNEMENT DES OFFICINES

1-1- Support de la commande

L'approvisionnement en stupéfiants se fait sur un bon de commande spécial comportant deux volets. Les bons de commande numérotés et de couleur rouge sont tirés d'un carnet à souche imprimé et fourni par le conseil national de l'ordre des pharmaciens (CNOPT) et les conseils régionaux. Les carnets doivent être cotés et paraphés par le pharmacien inspecteur de la région. Ils sont délivrés personnellement aux détenteurs d'une licence d'exploitation d'une officine.

1-2-Établissement de la commande

La souche et les deux volets du bon sont remplis par le pharmacien en veillant à indiquer littéralement (en toutes lettres) les unités thérapeutiques des produits

commandés ainsi que la date de la commande.

1-3- Livraison de la commande

Le fournisseur, grossiste répartiteur délivre au pharmacien officinal avec la commande un des deux volets dûment rempli par ses soins ; le second volet est conservé chez lui. Le fournisseur veille à ce que la durée de validité du bon de commande de 48 heures ne soit pas dépassée.

1-4- Enregistrement de la commande

Le pharmacien doit enregistrer l'entrée, dès réception des produits stupéfiants, sur le carnet d'entrées et de sorties mensuelles de stupéfiants : page gauche réservée à chacun des produits.

1-5- Conservation des souches et des volets

Ces pièces doivent être conservées par le pharmacien pendant au moins trois ans au-delà de la date de livraison.

2- DÉTENTION D'UNE LISTE MINIMALE DES STUPÉFIANTS

L'article 37 Bis (nouveau) de la loi N°69-54 exige la détention d'une liste minimale de stupéfiants chez tout établissement de grossiste répartiteur et toute officine de détail.

Les deux listes (grossiste répartiteur et officine) ont été publiées sous forme d'un arrêté du Ministère de la Santé daté du 1/10/2009, arrêté non révisé et demeurant en vigueur.

Remarques :

a- Cette exigence avait été auparavant prévue sous forme d'une circulaire du CNOPT ; exigence consacrée par l'article 37 Bis de la loi N°69-54. Le considérant de cette règle, étant les difficultés rencontrées par les patients à disposer de leurs médicaments dans certaines officines.

b- La sanction prévue par l'article 37 Bis, elle est administrative, contrairement à celles pénales et administratives de la loi N°69-54. : elle consiste au retrait provisoire de la licence d'exploitation (article 8 de la loi N°73-55 organisant les professions pharmaceutiques). Donc tout pharmacien d'officine doit veiller à détenir cette liste minimale d'une manière permanente ; il doit veiller au remplacement obligatoire des stupéfiants périmés ou à dates de péremption très rapprochées.

3- CONDITIONS DE DÉTENTION

Il est souvent constaté des pratiques récurrentes de conservation des stupéfiants dans certaines officines :

I- Dans des tiroirs de bureau

II- En présence d'autres produits que ceux du tableau B

III- Dans une armoire fermant « à double clef »

IV- Dans des coffres forts

Les opérations (I) et (II) sont proscrites, les deux autres (III) et (IV) ne sont pas obligatoires surtout la (III). En effet, la mention fermant à « double clef » remonte aux années 1960-1970, elle est indiquée dans une circulaire du Ministère de la santé portant sur le

régime des stupéfiants ; cette circulaire est à l'origine de cette pratique fastidieuse qui continue à perdurer.

Le pharmacien d'officine est tenu de par la loi N°69-54 de conserver sous clef deux catégories de produits :

a- Les substances du tableau A à l'exception des médicaments spécialisés.

b- Tous les produits du tableau B y compris les médicaments spécialisés.

Deux autres catégories de produits, à conserver sous clef, ont été rajoutés par voie de circulaire :

c- Les acides et bases caustiques (circulaire N°78/87 du 02/09/1987 du Ministre de la santé ayant pour objet la délivrance des acides et bases caustiques).

d- Certains psychotropes destinés à être délivrés au public inscrits au tableau A (circulaires N° 113/99 du 13/12/1999 et N° 23/2013 du 07/07/2013 du Ministère de la santé).

Pour les stupéfiants, leur détention est régie par l'article 34 de la loi N°69-54 qui stipule dans son premier alinéa : « les substances du tableau B doivent être conservées dans des armoires ou locaux fermés à clef, d'où sera exclue toute autre substance ».

Remarques sur cet alinéa :

- La mention « locaux » est relative aux établissements disposant de quantités volumineuses de stupéfiants, ce qui n'est pas le cas des officines qui doivent disposer donc d'armoires.

- Aucune autre substance ou produit ne doit être conservé avec les stupéfiants.

Toutefois, il est possible de garder dans cette armoire les documents y afférents : registres de comptabilité, carnet des bons de commande, acquits à caution, ordonnances du tableau B honorées.

Le second alinéa de l'article 34 de la loi N°69-54 stipule : « elles (substances du tableau B) pourront toutefois être placées dans un compartiment spécial de l'armoire ou du local renfermant les substances du tableau A, ce compartiment devant être lui-même fermé à clef ».

Cette norme législative évite l'utilisation de deux armoires (tableaux A et B) et elle est plus pratique. L'aménagement d'un compartiment fermant lui-même à clef (seconde serrure pour ce compartiment) est plus pertinent.

4- RÈGLES DE PRESCRIPTION ET DE DISPENSATION

Avant de procéder à la dispensation d'une prescription du tableau B, le pharmacien se doit d'en vérifier la régularité des normes de prescription.

4-1- Règles de prescription

Après examen du malade, le médecin prescrit les médicaments stupéfiants sur une ordonnance tirée d'un carnet à souche délivré par le conseil national de l'ordre des médecins de Tunisie. Sur ces ordonnances, doivent être inscrites les identités et les adresses du prescripteur et du patient, le nom du ou des médicaments prescrits, leur(s) forme(s), leur posologie et la durée du

traitement. Toutes ces indications doivent être mentionnées en toutes lettres.

Elles doivent comporter la date de prescription en toutes lettres et la signature du prescripteur.

La durée maximale du traitement pour les voies orales et transdermiques est de 28 jours, elle est de 14 jours pour les formes injectables.

La loi ne prévoit pas de limitation de durée du traitement pour les liniments et pommade, tout en sachant qu'en pratique ces formes ne sont jamais prescrites.

Le prescripteur est tenu de vérifier que le nouveau traitement ne chevauche pas, pour un même patient, un traitement précédent, il doit réclamer au patient la ou les copies des ordonnances éventuellement précédentes dont la durée de traitement chevauche la nouvelle. Dans le cas où le prescripteur autorise ce chevauchement, il doit mentionner expressément sur la nouvelle ordonnance la ou les prescriptions précédentes.

4-2- Règles de dispensation

Partant du principe juridique que le pharmacien engage sa responsabilité concomitamment avec le médecin prescripteur, il doit rejeter toute ordonnance non conforme aux règles de prescription citées précédemment.

Une fois, cette conformité validée, le pharmacien est tenu de respecter la règle de limitation géographique, le délai de validation d'une ordonnance, l'interdiction

de chevauchement non autorisé, les quantités délivrées, la transcription sur l'ordonnancier et les inscriptions à porter sur l'ordonnance et sa conservation.

4-2-1- La règle de limitation géographique

Une ordonnance du tableau B ne peut être dispensée que par un pharmacien d'officine installé dans le gouvernorat du lieu d'exercice du praticien prescripteur et/ou celui du lieu de résidence du patient. Cette règle a été assouplie par la loi N°2009-30 du 9 Juin 2009. L'ancienne norme limitait la dispensation d'une prescription du tableau B exclusivement dans les pharmacies de la commune dans laquelle exerce le praticien prescripteur. Sa modification en 2009 est justifiée, par la difficulté de son respect au vu du nombre et de la répartition des officines réduits à l'époque, surtout à la date de la publication de la loi N°54 de l'année 1969. Cependant, la nouvelle règle complique l'exploitation des relevés relatifs au tableau B adressés à l'inspection pharmaceutique (extension du secteur géographique).

4-2-2- La validité de l'ordonnance

Le délai de validité d'une ordonnance du tableau B pour sa dispensation est maintenu à 48 heures au-delà de sa date de prescription. Toutefois, cette règle a été assouplie en 2009 : une ordonnance présentée dans une pharmacie au-delà de 48 heures de sa date de prescription, peut être honorée pour la durée restante du traitement.

4-2-3- L'interdiction de chevauchement

En cas de constat de chevauchement de deux ordonnances non autorisé par le prescripteur de la nouvelle ordonnance, le pharmacien doit refuser sa dispensation.

4-2-4- Les quantités dispensées

Le pharmacien d'officine est amené pour des raisons d'observance médicamenteuse de dispenser les quantités exactes prescrites des médicaments du tableau B. Il lui est interdit de délivrer des quantités supérieures à celles qui sont prescrites. Il a la possibilité de déconditionner les spécialités du tableau B en vue de respecter cette règle.

4-2-5- La transcription sur l'ordonnancier

L'ordonnance du tableau B doit être transcrite sur l'ordonnancier à l'encre rouge ; le pharmacien est tenu de s'assurer de l'identité du patient ou du tiers et mentionner les références de leurs identités.

4-2-6- Les inscriptions à porter sur l'ordonnance et sa conservation

Doivent être mentionnées sur l'ordonnance : L'numéro de transcription sur l'ordonnancier, la date de dispensation et le cachet du pharmacien.

Les ordonnances doivent être conservées chez le pharmacien pendant au moins trois ans au-delà de leur date d'exécution et en veillant à leur classement mensuel.

En cas de demande, des copies de ces ordonnances peuvent être fournies aux patients.

5- COMPTABILITÉ ET TRAÇABILITÉ DES STUPÉFIANTS

La comptabilisation régulière et à jour des mouvements des stupéfiants dans l'officine permet d'éviter les erreurs. Pour cette opération, deux registres sont utilisés, le pharmacien est tenu d'adresser au pharmacien inspecteur de sa région deux documents : les relevés mensuels des stupéfiants et l'inventaire annuel des mêmes produits.

5-1- Les registres de comptabilité :

Ils sont imprimés et fournis par le Conseil national de l'ordre des pharmaciens et les conseils régionaux. Ils doivent être cotés et paraphés par le pharmacien inspecteur de la région avant leur exploitation par le pharmacien d'officine.

- Sur le registre des sorties journalières sont inscrites régulièrement au jour le jour les quantités délivrées des stupéfiants. Ce registre est arrêté régulièrement à la fin de chaque mois en totalisant les quantités des stupéfiants délivrées pendant le mois correspondant.

- Sur le registre d'entrées et de sorties mensuelles sont inscrits pour chaque médicament les entrées lors de l'acquisition des stupéfiants (page gauche) et les sorties mensuelles des stupéfiants (page droite). Les inscriptions des sorties consistent à reporter les totaux mensuels inscrits sur le registre des sorties journalières.

A la fin de chaque année civile, le registre d'entrées et de sorties mensuelles doit

être arrêté en établissant la balance pour chaque médicament du tableau B.

Remarques :

I- Les décomptes des médicaments du tableau B utilisent l'unité thérapeutique (comprimé, ampoule injectable...) et non le conditionnement.

II- Eviter de faire l'erreur récurrente d'inscrire les sorties journalières de stupéfiants au lieu des sorties mensuelles sur le registre d'entrées et de sorties mensuelles.

III- Eviter de recycler les stupéfiants inutilisés récupérés chez les patients ou leurs proches. En informer le pharmacien inspecteur lors de sa visite à l'officine.

IV- Les stupéfiants périmés sont inscrits sous forme de sorties dans la comptabilité après leur destruction par le pharmacien inspecteur.

V- Les pertes quelle qu'en soient les raisons doivent être justifiées auprès du pharmacien inspecteur.

5-2- Etats trimestriels des stupéfiants :

Conformément à l'article 92 de de la loi N°69-54, le pharmacien d'officine est tenu d'adresser pour chaque trimestre échu un relevé détaillé de sorties des stupéfiants. Ces relevés doivent être adressés au plus tard à la fin du mois suivant le trimestre échu et de préférence sous la forme d'un pli recommandé.

Le relevé trimestriel doit indiquer le numéro d'ordre de l'ordonnancier, les nom et prénom du prescripteur, le numéro de l'ordonnance extraite du carnet à souches,

la date de celle de son exécution, les nom, prénom et adresse du malade ainsi que le nom et le nombre d'unités thérapeutiques délivrées.

Cette obligation de transmission des états des stupéfiants demeure même en cas de nullité des sorties pendant le trimestre ; il faut adresser un relevé avec la mention « Néant ».

5-3- Inventaire annuel :

Conformément à l'article 93 de de la loi N°69-54, chaque pharmacien d'officine est tenu d'adresser à la fin de chaque année civile échu et au plus tard le 1er février de l'année suivante un inventaire annuel de stupéfiants (de préférence sous forme de pli recommandé).

Sur cet imprimé, sont mentionnées les quantités des stupéfiants existantes au 1er Janvier de l'année concernée, les entrées et les sorties pendant la même année et celles restant en stock le 31/12.

6- CONSERVATION DES PIÈCES ET DOCUMENTS RELATIFS AUX STUPÉFIANTS

Les acquit-à-caution et les ordonnances utilisées doivent être conservées pendant trois ans à compter respectivement de la date de livraison et de la dispensation des produits du tableau B.

Le registre de comptabilité ainsi que l'ordonnancier doivent être conservés pendant dix ans au-delà du 31/12 de l'année pendant laquelle ils ont été arrêtés (exemple : registre arrêté le 15/06/2018 ; conservation : fin 2029).

7- PASSATION LORS DE LA CESSION D'UNE OFFICINE

En cas de cession d'une officine, l'acquéreur et le vendeur sont tenus d'établir un inventaire qui doit être consigné sur le registre des entrées et des sorties mensuelles des stupéfiants à charge de sa signature par les deux parties. Un procès-verbal de passation doit être établi et signé par l'acquéreur et le vendeur mentionnant la liste détaillée des stupéfiants avec précision du numéro de lot et de la date d'expiration de chaque spécialité ainsi que les registres de comptabilité des stupéfiants.

- La révision de l'outil juridique,
- La facilitation du travail par l'utilisation de l'outil informatique,
- Une meilleure exploitation en aval des données statistiques.

CONCLUSION :

Les antalgiques centraux sont dans leur quasi-totalité inscrits au tableau B. leurs bénéfices sont indiscutables malgré les risques de leur détournement à des fins illicites (toxicomanies) ; les nombreuses opérations quant à leur gestion et la lourde responsabilité pesant sur les prescripteurs et les dispensateurs, l'exigence de leur traçabilité est une mesure de santé publique. Au-delà de ces produits particuliers, la traçabilité des médicaments dans leur globalité devient une nécessité sur le plan national et ceci au vu des risques d'éventuels circuits parallèles, échanges transfrontaliers illicites et développement de la contrefaçon dans un marché soumis à des pénuries récurrentes en médicaments. Ne pas baisser la garde pour les stupéfiants est nécessaire, toutefois, des améliorations doivent être introduites telles que :

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Essaydali publie des articles originaux cliniques, des travaux originaux biologiques ou expérimentaux (sciences du médicament, officine, industrie...), des éditoriaux, des mises au point, des lettres à la rédaction.

Les articles originaux ne doivent avoir fait l'objet de publication antérieure ni être simultanément soumis pour publication dans une autre revue.

- Les articles doivent être adressés soit sur support numérique à un membre du comité de rédaction dont l'adresse figure sur le site web de la SSPT (www.sciencespharmaceutiques.org.tn) soit sous forme de manuscrits plus un CD, (dactylographié en double interligne avec une marge de 2,5 cm sur chaque bord) sur worden triple exemplaire, qui doivent être envoyés à l'adresse suivante :

Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie, Maison du Pharmacien, 56 Rue Ibn Charaf, 1002 tunis – Belvédère

- **La longueur des manuscrits** (non compris les références) ne dépasse pas 10 pages dactylographiées (double interligne) pour les articles originaux.

Les articles sont adressés par le bureau de la SSPT pour avis à des lecteurs qui restent anonymes.

- **La première page** comportera le titre de l'article qui doit être précis et concis mais informatif

- **Auteur** : Le prénom, le nom de chaque auteur, l'adresse complète de l'hôpital ou du centre de recherches dans lequel le travail a été effectué.

- **Auteur correspondant** : Le nom et l'adresse complète de la personne à laquelle doit être envoyée la correspondance concernant l'article

- **Tirés à part** : L'adresse pour la demande de tirés à part doit être mentionnée.

- **Mots clés** : Les auteurs devront indiquer quatre à cinq mots clefs destinés aux organismes de documentation (ces mots clefs ne figurent pas nécessairement dans le titre).

- **Résumé** : Le texte de l'article commence à la page 2 par un résumé en Français et en Anglais. Ce résumé doit être structuré : Pré requis, objectif du travail, méthodes, résultats, conclusions.

- **Abréviations** :



Les abréviations d'unité de mesure et symboles chimiques sont conformes à

☞ celles d'utilisation internationalement reconnues. Les mesures de longueur, hauteur, poids et volumes sont dans le système métrique (m, kg, l) ou leurs multiples.

☞ Les abréviations internationales connues sont seules à être utilisées. En ce qui concerne les termes peu courants, il faudra signaler leur signification, entre parenthèse, la première fois qu'ils apparaissent dans le texte. Les notes de bas de page devront être évitées.

- **Les tableaux** : (5 au maximum) doivent être insérés à leur place dans le texte, numérotés en chiffre romain par ordre d'apparition dans le texte, le chiffre doit être placé au-dessus et les notes au-dessous.

- **Les figures** : (5 au maximum), graphiques, dessins ou photographies doivent être insérés à leur place dans le texte, numérotés en chiffres arabes, par ordre d'apparition dans le texte et leur emplacement précisé. Ils doivent être accompagnés d'une légende comprenant un titre court et des explications. Ces tableaux et figures doivent être aussi clairs que possible.

- **Les références bibliographiques** : doivent être numérotées selon l'ordre d'apparition dans le texte (chiffres arabes). Ces références doivent être présentées strictement selon les indications suivantes: en règle générale

tous les auteurs sont listés s'ils sont 5 ou moins puis suivis de "et al" à partir du 5ème auteur.

- Le nom de tout auteur cité dans le texte devra être suivi, entre parenthèses, d'un numéro de renvoi à la bibliographie.

- **Exemples** :

- Articles originaux :

Houeto JL, Gout O: . Manifestations neurologiques des infections. Gastroenterology 1980; 79:3114-3120

- Chapitre d'un livre :

Houeto JL, Gout O: . Manifestations neurologiques des infections. In Souleyrand, Encycl Med Chir Ed. Elsevier Masson, Paris, 1980; pages: 31-50

- **Les Remerciements** doivent figurer en bas de page ou fin d'article.

NB : Le Comité de Rédaction se réserve le droit de renvoyer aux auteurs, avant toute soumission à l'avis des lecteurs, les manuscrits qui ne seraient pas conformes à ces modalités de présentation.

La Société des Sciences
Pharmaceutiques de Tunisie



الجمعية التونسية
للعلوم الصيدلانية

Tél : (+216) 98 264 188

Mail : contact@sciencespharmaceutiques.org.tn

Site Web : www.sciencespharmaceutiques.org.tn



الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

الصيدلاني

التونسي

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

في هذا العدد

• تأثير السمنة على الحركية الدوائية
وتعديل جرعاتها

• تقييم معرفة المرضى المصابين
بالفشل الكلوي المزمن