

# DOSSIER TECHNIQUE D'UN MEDICAMENT

## ANALYSE CRITIQUE

### GENERALITES

Dans le cadre du CNPH : épreuve de 3 heures notée de 0 à 20, coefficient 2  
Soigner le fond comme la forme (style, orthographe, enchaînements...)

#### · **La forme :**

- Eviter les flèches, dessins, tableaux, abréviations, fautes d'orthographe...
- Utiliser des mots-clefs (essayer de deviner ceux de la grille des correcteurs)
- Plan : introduction – développement – conclusion – à préparer dès le début
- Développer davantage les études cliniques qui sont en général les plus cotées par rapport aux parties physico-chimique et toxicologie sauf s'il s'agit d'un générique ou une nouvelle forme galénique
- Privilégier les liens entre les différentes parties
- Prendre le temps de relire
- Des points sont généralement attribués pour la forme

#### · **Le fond :**

- Ne pas paraphraser
- Critiquer le dossier = intérêt du produit. Mettre en évidence les qualités et les défauts du dossier et du médicament présenté.
- Souligner les éléments présents ou absents dans le dossier par rapport au plan type d'un dossier technique médicament.
- Expliquer pourquoi tel ou tel élément absent aurait été intéressant.
- Considérer le produit en fonction des autres représentants disponibles dans la même classe ou en fonction d'alternatives possible : conclusion sur son intérêt de l'introduire à l'hôpital et non de lui refuser l'AMM.

#### · **Gestion du temps :**

- Epreuve de 3 heures
- Lecture et annotations : 1 heure. Lecture rapide, élaguée ; souligner les choses importantes et prendre en note des idées survenant lors de la lecture.  
Repérer ce qui demandera le plus de temps
- Rédaction : 1H30 à 1H45
- Relecture : ¼ d'heure à ½ heure

## INTRODUCTION

- **Positionner le produit** dans une classe thérapeutique ou noter son caractère novateur dans l'arsenal thérapeutique disponible pour la pathologie en question.  
En décrire les représentants actuels par rapport aux recommandations ou textes de consensus médicaux.
- **Poser les données d'épidémiologie** (incidence, prévalence, mortalité) et macroéconomiques (coût d'une pathologie).
- **Poser les lacunes des autres représentants de la classe** et donc ce qu'il est possible d'attendre du produit en terme d'efficacité et de tolérance (ex : interactions, pharmacocinétique, résistance bactérienne si antibiotique...).  
Si le Principe Actif (P.A.) est connu : innovation en terme de nouvelle forme galénique et/ou voie d'administration.

**Remarque** : commencer par **lire la fiche signalétique** de la fin du dossier : elle doit contenir tous les éléments importants du dossier. Vérifier s'il n'y a rien de nouveau ou de différent par rapport au dossier.

## ANALYSE DES DIFFERENTES PARTIES DU DOSSIER

### I. RENSEIGNEMENTS GENERAUX - NOMENCLATURE

I. 1. Classe thérapeutique

I. 2. Nom déposé :

Peut-on le confondre avec un autre existant déjà dans l'*Index Nominum* ?

I. 3. Nom dans les autres pays :

S'il existe, la date d'enregistrement permet de connaître le recul thérapeutique

I. 4. Nom chimique

I. 5. Code d'expérimentation :

Permet une recherche éventuelle de bibliographies

I. 6. Formule développée :

A comparer avec celles de la même classe thérapeutique

Relation structure/activité, stéréo-isomères, formes racémiques...

I. 7. Formule brute :

Repérer des fonctions hydrolysables (ester...)

I. 8. Poids moléculaire :

Les chances de transfert rapide dans le compartiment circulant diminuent avec l'augmentation du poids moléculaire (PM>300)

## II. PHYSICO-CHIMIQUE ET ANALYTIQUE

**Partie importante** : si le P.A. est connu et présenté sous une nouvelle forme galénique.

Toujours 2 parties dans l'analyse : le P.A. et le produit fini

**II.1. le P.A. :** ! quelquefois mélange de 2 P.A. : avoir les caractéristiques des deux.

### **P.A. de synthèse ou d'extraction**

- **Caractères organoleptiques**

- l'aspect
- la solubilité : conditionne son absorption

Quand  $pK_a = pH$ , les formes ionisées et non ionisées sont égales.

Seule la fraction non ionisée du médicament est absorbée.

*D'où, pour les acides* : si  $pK_a > 7,5$  = forme non ionisée principalement quelle que soit la valeur du pH gastro-intestinal = absorption indépendante du pH

si  $2,5 < pK_a < 7,5$  = absorption dépend du pH (de très acide au niveau stomacal  $pH=1$ , devient basique au niveau intestinal du duodénum-jejunum-iléon  $pH=5-8$ )

si  $pK_a < 2,5$  = fraction non ionisée faible donc absorption toujours limitée

*D'où pour les bases* : si  $pK_a < 5$  = absorption indépendante du pH

si  $5 < pK_a < 11$  = absorption dépend du pH : à pH acide, forme ionisée importante et donc absorption limitée, à pH alcalin, absorption plus importante.

Si *acides* :  $pH < pK_a$  = formes non ionisées

$pH > pK_a$  = formes ionisées

Si *bases* :  $pH < pK_a$  = formes ionisées

$pH > pK_a$  = formes non ionisées

Autres facteurs de l'absorption :

- \* facilité quand en solution ou hydrosoluble par rapport à une forme solide
- \* supérieure quand sous forme de sel de Na ou K que sous forme acide libre
- \* amélioré par la réduction de la taille des particules solides ou de la forme cristalline

- la lipophilie : conditionne son passage membranaire et donc sa diffusion
- coefficient de partage : permet de savoir si le P.A. est lipophile ou hydrophile. Faire attention aux unités car il peut parfois être exprimé par son log.

- **Identification** = elle doit être applicable dans toutes les pharmacies hospitalières : point de fusion, réaction colorée, CCM
- **Spectres d'absorption** (UV, IR, Visible, RMN, ...)
- **Pureté** : recherche des impuretés de synthèse ou d'extraction et des produits de dégradation
- **Dosages** : méthodes détaillées si le dosage présente un intérêt pour le suivi thérapeutique
- **Stabilité** par rapport à la température, humidité, lumière, oxygène : à corrélérer avec la forme galénique et voie d'administration ainsi qu'avec les conditions de conservation et le type de conditionnement
- **Incompatibilité physico-chimique**

## II.2. Le produit fini :

- **Excipient** : il permet par exemple une forme à libération prolongée (il faudra alors vérifier la vitesse de dissolution par rapport à la forme standard).  
Les sulfites utilisés comme conservateur majorent le risque allergique.  
S'il y a présence de colorants, ils doivent être utilisés uniquement pour différencier les dosages d'un même P.A.
- **Forme galénique** :

Elle est importante si l'innovation du médicament tient en sa forme galénique.

Nécessité d'avoir :

- son *nom*, les *dosages* en vérifiant qu'ils couvrent les posologies indiquées dans l'AMM, tout particulièrement pour les formes pédiatriques
- *Forme, dimension, description, saveur* (sirop)
- *Poids*
- *Enrobage* : justifie forme LP, gastrorésistant, masque le goût, possibilité d'écraser les comprimés ou pas.
- *Contrôles Pharmacopée* de la forme galénique

S'interroger sur la justification de cette forme par rapport à :

- \* la voie d'administration
- \* la forme :
  - si elle est importante pour l'observance (ex : antirétroviraux)
  - si hydrodispersible pour augmenter la solubilité
  - patchs pour éviter un passage hépatique et permettre une action prolongée
  - adaptée à la posologie, au patient (exemple des formes pédiatriques)
  - si nutrition à trois compartiments pour éviter la déstabilisation d'une formule par les électrolytes, une conservation entre +2 et +8°C pour la conservation des vitamines. Teneur en électrolytes pour diabétique, régimes désodés...
  - gastrorésistant uniquement si P.A. instable à pH acide...
  - passage en sonde gastrique pour les gélules...

- formes à libération prolongée : justification de ce choix, attention aux arguments marketing (permet quelquefois de rattraper une spécialité passant dans le domaine des génériques), voir les études *in vitro* de libération, études cinétiques montrant un intérêt par rapport aux formes classiques, études cliniques montrant une efficacité supérieure, études de tolérance montrant la diminution des effets indésirables.
- formes injectables : compatibilité avec les solutions de perfusion et compatibilité avec les matières plastiques (solvants non aqueux, cytotoxiques...). Le solvant est-il fourni avec la forme galénique ?  
Procédé de stérilisation
- **Conservation** : durée, conditions après obtention de la solution diluée. Existence d'étude de stabilité selon le mode de conservation
- **Péremption** : nature des produits de dégradation
- **Conditionnement** :
  - unitaire hospitalier (permet DJIN) ou non (vrac : problème d'hygiène, reconditionnement nécessaire)
  - nature et qualité des matériaux : permet de respecter la protection de la lumière (verre de couleur, blister opaque par exemple si le médicament y est sensible...)
  - nombre d'unité par emballage, étiquetage lisible de l'inscription, reproduit sur chaque unité si le format est unitaire

**Conclusion** : forme originale  
Meilleure observance et compliance  
Qualité et confort du malade

### **III. TOXICOLOGIE**

**Important** si nouveau P.A. d'une classe connue **prétendant à une meilleure tolérance.**  
**Etudes obligatoires** dans le dossier : toxicologie aiguë – court terme – moyen et long terme.

#### **III. 1. Aiguë = toxicité par administration unique**

**2 espèces** (1 non rongeur) / **2 sexes** / **2 voies d'administration** (dont une au moins correspondant à celle utilisée chez l'homme) / **10 animaux** de chaque espèce (le nombre n'est pas obligatoirement précisé dans un document officiel)

**But** = déterminer la DL 50

Observation des animaux sur au moins 1 semaine :

- DL 50 à 24-48 heures = toxicité immédiate
- DL 50 à 2 semaines = toxicité retardée

Intéressant d'avoir une étude de toxicité sur le produit fini et non seulement sur le P.A. : interactions avec l'excipient.

Permet l'inscription sur une liste, permet l'évaluation de l'Index Thérapeutique : symptômes et anatomopathologie à relier aux effets secondaires et contre-indications.

### III. 2. Court terme (2 à 4 semaines)

Administrations répétées mais à doses élevées

### III. 3. Moyen ou long terme (3 à 6 mois ou plus suivant le produit)

Administrations répétées à doses +/- élevées

Dans les 2 derniers cas, modalités = **2 espèces** (1 non rongeur) / **10 à 20 animaux** par lot (généralement non précisé sur le document) / **2 sexes** / **2 voies d'administration** (dont une au moins correspondant à celle utilisée chez l'homme)

Le mode et le rythme d'administration doivent être bien décrits.

Rechercher si accumulation du produit, inducteur ou inhibiteur enzymatique, stimulation d'autres voies de bio-transformation, effets sur organes cibles, dose-dépendante ou non, réversible ou non...

La durée de l'étude de toxicité est fonction de la durée prévue d'administration chez l'homme (maximum 6 mois).

Considérations relatives aux résultats de l'étude.

### III. 4. Etude de reproduction : 3 segments = fertilité / tératogène / péri et post-natal

#### • III. 4. 1. Fertilité

- au moins 1 espèce (rat en général)
- 3 niveaux de dose
- 24 animaux de chaque sexe
- suffisamment tôt avant la phase de copulation (si rat mâle = 70j - femelle = 14j)

#### • III. 4. 2. Pouvoir tératogène : embryotoxicité, foetotoxicité

- 2 espèces (dont 1 non rongeur)
- 3 niveaux de dose chez femelle en cours de gestation
- lot de 20 animaux si rongeurs, 12 pour les autres espèces
- nombre de portées de l'ordre de 16 à 20

Recherche des morts *in utero* (embryotoxicité) et malformations (teratogénicité).

Extrapolation difficile à l'homme

Remarques : \* Toutes les molécules de P.M. élevé (HNF, insuline) ne passent pas la barrière foeto-maternelle  
\* Les risques sont maxima au cours des 2 premiers mois (organogenèse)

• **III. 4. 3. Etude de péri et post-natalité**

- au moins 1 espèce
  - 3 niveaux de dose
  - lot de 12 femelles gravides
  - traitement de la fin de l'organogenèse et jusqu'au sevrage des petits. Mesure de l'impact sur la parturition, allaitement, comportement maternel, développement du nouveau-né.
- ! la demie-vie d'élimination est 2 à 4 fois plus longue chez le nouveau-né par rapport à l'enfant ou l'adulte.

III. 5. Etude de la mutagenèse

= capable de provoquer des altérations du matériel génétique (ADN).

Ex : **test d'Ames** = souches mutantes de *S. typhimurium* histidine négative

Test du micro noyau

III. 6. Etude de carcinogénicité

= test de mutagenèse + 2 autres tests

III. 7. Toxicité locale

III. 8. Pouvoir allergisant

III. 9. Toxicité en cas d'association

III. 10. Toxicité particulière

**IV. PHARMACOCINETIQUE**

**Important si nouvelle forme galénique d'un produit connu.**

**A corrélér** avec le schéma thérapeutique : posologie et rythme d'administration.

Peut servir de conclusion sur ce chapitre.

IV. 1. Etude préalable chez l'animal

Dose unique / plusieurs espèces / plusieurs voies

## IV. 2. Etude chez le volontaire sain

Dose unique à posologie croissante : détermine les paramètres pharmacocinétiques et le niveau maximum de dose à utiliser

## IV. 3. Etude chez le malade : doses réitérées

### IV. 3. 1. Administration

- Vérifier **la linéarité** = proportionnalité entre la dose administrée et la concentration mesurée. **Elle doit obligatoirement** figurer dans un dossier (sous forme de courbes, tableaux...)

Les paramètres à regarder : C<sub>max</sub>, AUC par rapport à la dose.

Si non linéaire, soit saturation de l'absorption, soit accumulation par diminution d'élimination

#### - Libération

! selon la forme galénique

Etude d'interactions alimentaires

- **Biodisponibilité** : comparaison des différentes formes d'administration

### IV. 3. 2. Distribution

#### - IV.3.2.1. Fixation aux protéines plasmatiques

Détermine la fraction libre, seule active, de la fraction liée (forme de stockage, inactive pharmacologiquement, incapable de diffuser temporairement).

! aux pathologies hypercatabolisantes (hyperthyroïdie, cancers, brûlés, stress, insuffisant cardiaque, blessures...) : diminution du % d'albumine

On distingue :

Les médicaments fortement fixés (>75%)

Les médicaments moyennement et peu fixés

La fixation est différente entre :

Les acides faibles (AVK, AINS, glucocorticoïdes, diurétiques, hypoglycémifiants, barbituriques, hypocholestérolémiants...) qui se lient surtout à l'albumine. La fixation est réversible, d'affinité élevée et saturable.

Les bases faibles (beta-bloquants, antidépresseurs et quinidine) qui se lient plutôt sur les lipoprotéines, orosomucoïdes (= alpha1 glycoprotéine acide) et gamma-globulines. La fixation est d'affinité faible avec un nombre de sites élevés donc la saturation est peu probable.

#### - IV. 3.2.2. Fixation tissulaire

#### **Volume de distribution (Vd)**

Plus la molécule est lipophile, plus le Vd est important

Plus la molécule est hydrophile, plus le Vd est réduit



Si le Vd = 3 litres : le P.A. occupe l'espace vasculaire

Si le Vd = 15 à 20 litres : espace extra-cellulaire

Si le Vd = 50 litres : eau corporelle

Si le Vd > 50 litres : espace tissulaire = médicament lipophile qui passera la membrane cellulaire.

Vérifier que le Vd correspond au lieu d'action du P.A.

Etudier s'il existe un passage dans le LCR, placenta, lait, ou autres liquides biologiques : à corrélérer avec les effets secondaires et contre-indication (femme enceinte)

#### **IV. 3. 3. Métabolisme- Elimination**

- Effet de premier passage hépatique – cycle entérohépatique

- la **clairance** :

\* rénale : si élimination urinaire prédominante

\* hépatique : sécrétion biliaire si molécule polaire et fonction ionisable  
fonction du cycle entérohépatique  
fonction des enzymes hépatiques (Cyt. P450)

\* + /- pulmonaire

- la **demie-vie** (T1/2) : dépend du Vd et de la clairance sanguine totale (Cl totale)

$$T1/2 = 0,693.Vd / Cl \text{ totale}$$

Elle doit être corrélée avec le rythme d'administration :

\* si la T1/2 est longue, il y a risque d'accumulation

\* si  $5 T1/2 = 5 \text{ à } 6$  jours, nécessité d'une dose de charge au début du traitement

Une posologie à 1 prise/jour présente l'intérêt de l'observance.

- activités des métabolites éliminés : si les métabolites sont actifs, il est nécessaire d'avoir la démonstration de leurs activités.

A mettre en relation avec les précautions d'emploi chez l'insuffisant hépatique, l'insuffisant rénal, les interactions médicamenteuses, la nourriture, les variations inter-individuelles et génétiques.

## **V. PHARMACOLOGIE – PHARMACODYNAMIE**

**Important si le mécanisme d'action est original ou inconnu jusqu'alors.**

Le mécanisme d'action permet d'expliquer l'intérêt thérapeutique et peut orienter sur les effets indésirables des médicaments.

A corrélérer avec la clinique (indications et effets indésirables)

## VI. ESSAIS CLINIQUES

### VI. 1. Le protocole

#### Check-list

- **Les patients**
  - définition des critères d'inclusion
  - la valeur n de patients inclus est-elle justifiée, est-elle suffisante ?
  - ! aux sous-groupes
  - ! à la non-inclusion de patients âgés alors que la thérapeutique leur est destinée.
  - ! à l'inclusion de patients chez qui le traitement à tester s'était déjà révélé inefficace auparavant
  - les groupes sont-ils comparables ?
  - Le suivi des patients : sur toute la période de l'étude ? de façon identique pour les 2 groupes ?
  
- **Le traitement**
  - Description de sa composition, la voie d'administration, fréquence des prises, posologies (motivées), les traitements associés, la justification d'un double placebo.
  - En double aveugle. Certains essais nécessitent d'être en simple aveugle, discuter dans ce cas ce choix.
  
- **Les méthodes d'évaluation**
  - ! Avoir une distinction entre les effets secondaires reportés spontanément par le patient et ceux obtenus par un questionnaire.
  
- **Le groupe témoin**

L'effectif doit être suffisant : puissance de l'essai, nombre de sujets nécessaires. Un effectif trop faible limite parfois la fiabilité des résultats ; un effectif trop important peu masquer une difficulté à démontrer une différence significative.
  
- **L'insu**
  - versus placebo
  - si versus traitement de référence : justification de mesures éthiques (oncologie, pédiatrie...).
  - il doit être décrit même s'il s'agit d'un placebo
  - ! au choix de l'insu : le traitement de référence peut être différent selon les pays (ex : Xeloda® vs protocole Mayo Clinic alors qu'en France le protocole de référence est LV5FU)
  - ! aux posologies du traitement de référence : elles doivent correspondre à celles utilisées en pratique.

- **La randomisation**
  - critère important de la bonne conduite d'un essai clinique
  - vérifier qu'il n'existe pas de biais de randomisation : taille des groupes comparables
  - Si le groupe témoin est moitié par rapport au groupe étudié, discuter l'intérêt.
- **Les essais croisés**
  - ils sont utilisés car ils permettent un nombre restreint de patients : sujets pris comme son propre témoin dans le cadre d'affection chronique
  - vérifier qu'il y a eu respect d'une période de wash-out suffisante
  - l'ordre d'administration doit être tiré au sort pour éviter l'effet « ordre »

## VI. 2. L'analyse des résultats

- les patients ont-ils été analysés au sein du groupe auquel ils étaient affectés ?
- seul le critère principal est le critère d'évaluation
- tous les critères importants ont-ils été mesurés ?
- **!** aux erreurs de méthodologie fréquente chez l'enfant, en cancérologie et en gériatrie
- l'analyse est-elle réalisée **en intention de traiter** ?

Toutes les raisons pour lesquelles les patients ont quitté l'étude = **perdus de vue** devraient être décrites. Plus il y a de perdus de vue, plus il y a de biais.

- le compte-rendu des résultats : le mieux est d'avoir les données individuelles sous forme de tableaux, graphes plutôt que des présentations en pourcentage global et écart-type peu parlant
- la différence est significative si  $p < 0,05$  : **!** ne démontre pas de supériorité du traitement mais seulement que la différence observée ne pourrait être due au hasard que dans un cas sur vingt.
- une différence statistiquement significative démontrée peut ne montrer aucun intérêt en clinique.  
exemple : un hypnotique qui ramènerait le délai d'endormissement de 45 minutes à 40 minutes pourrait éventuellement obtenir une différence significative avec un nombre de patients suffisants, qu'en serait-il en clinique?

**!** aux biais de publication : les essais apportant des résultats négatifs ne sont pas souvent publiés et il faut donc se méfier des petits essais annonçant un progrès majeur : valeur exagérée par le biais de publication qui joue en faveur des résultats positifs.

Dans la conclusion de cette partie il faut s'interroger sur les bénéfices probables du traitement et les comparer à une possible toxicité ou à un coût supérieur.

*Rappels :*

Phase I = chez le volontaire sain : recherche de tolérance, le niveau maximum de dose à administrer, cinétique du produit

Phase II = chez le malade : essai versus placebo, mise en évidence de la posologie thérapeutique et des effets secondaires à court terme

Phase III = chez malade : bilan d'efficacité/sécurité à moyen et long terme défini par au moins 2 essais pivots

Phase IV = chez malade après AMM : pour les populations à risque, meilleure utilisation / durée du traitement...

## **VII. TOLERANCE - TOXICITE HUMAINE**

Elément de choix important quand existe plusieurs produits dans la même classe.

Regarder **l'importance du phénomène (%)** et si **effet-dose**.

Description des **signes d'un surdosage, d'une intolérance, d'une accoutumance**.

Si toxicité importante, existe-t-il un **antidote** ? **l'index thérapeutique** est-il étroit ?

Les **précautions et les contre-indications** sont-elles précisées ? Et en rapport avec ce qui a été retrouvé dans les paragraphes précédents.

A relier aux études de toxicologie et aux RCP.

## **VIII. CONDITIONNEMENT**

Souvent retrouvé au niveau de la description de la forme galénique ou uniquement dans les RCP.

## **IX. INFORMATIONS ECONOMIQUES**

Souvent présentes uniquement dans les RCP

- prix
- laboratoire
- agrément aux collectivités
- réserve hospitalière : nécessaire ou pas à analyser
- numéro CIP : s'il commence par 5, le produit est réservé à l'hôpital
- remboursement Sécurité Sociale (S.S.)
- Coût du Traitement Journalier (CTJ)
- Liste

## **X. RCP ou FICHE SIGNALÉTIQUE**

(document validé par l'AFSSAPS = mentions légales)

Elle est pratiquement toujours présente au CNPH.

Il est essentiel de la lire avant d'analyser le dossier technique proprement dit.

Elle doit être en concordance avec les données du dossier.

Vérifier que l'on n'y apprend pas de nouvelles informations absentes dans les chapitres précédents.

- indications, patients concernés, études cliniques
- posologies, forme galénique
- surveillance du traitement, coût, durée du traitement
- modalités d'administration
- tolérance, effets secondaires
- Contre-indications, toxicité, interaction pharmacocinétique
- Recommandations, surdosages

Faire attention au prix / CTJ / laboratoire / réserve hospitalière / n° CIP / Agrément aux collectivités / remboursement S.S. / conservation / péremption.

## **XI. BIBLIOGRAPHIE**

Faire attention au nombre, la date de parution, les références de revues de renommées internationales.

## **CONCLUSION**

- Etablir une corrélation avec l'introduction en répondant aux interrogations.
- Rappeler et souligner les points forts et faibles du dossier et les comparer aux autres thérapeutiques
- Place en milieu hospitalier, justification de la réserve hospitalière, intérêt dans l'arsenal thérapeutique, rapport bénéfices/coûts/risques.

Analyse d'un dossier technique dans le cadre du COMEDI MS :

- évaluation locale avec les cliniciens
- avis de la commission de transparence : SMR et ASMR
- avis de l'EMA
- avis par rapport à des articles de revues scientifiques et de bases de données Internet

- diffuser les informations sur la bonne utilisation, les consignes particulières d'administration, le suivi... : prescripteurs, infirmières, préparateurs, patients ambulatoires
- auditer le délégué médical

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Arrêté du 9 décembre 1996 paru au Journal Officiel du 29 décembre 1996, fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, aux essais toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 601 du Code de la Santé Publique
2. Bulletin n°11 juin 2001 de l'Assiphar  
[<http://www.adiph.org/assiphar/index.html>] visité le 10.09.2002
3. Concours 1996 de praticien hospitalier en pharmacie hospitalière : observations et réflexions du jury. Pharm Hosp Fr, 1997, 122, 167-173
4. Chapis F. Les Biais de publication. Rev Prescrire, 1994, 14, 146, 718-720
5. Cucherat Michel. Méthodologie et interprétation des essais thérapeutiques.  
[<http://spc-10.univ-lyon1.fr/user/mcu/polycop/>] visité le 12.08.02
6. Ganon S., Isaac B., Pineau A., Olivier C. Composition d'un dossier technique d'une spécialité médicamenteuse remis au pharmacien, analyse et propositions d'informations requises. Rev A.D.P.H.S.O, 2001, 26, 3, 23-32
7. Labaune J.P. Abrégé de Pharmacocinétique. Masson, 1989
8. Le Hir A. Abrégé de Pharmacie Galénique. Masson, 7<sup>ème</sup> ed., 1997
9. Mother D., F. Schulz K., G. Altman D. The Consort statement : revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials.  
[<http://www.consort-statement.org/revisedstatement.htm>] visité le 10.09.02

### **Remerciements à :**

Georges Hazebroucq, professeur de toxicologie

Mireille Jouannet, pharmacien des hôpitaux au CHU de Clermont-Ferrand