

100%
1^{re} année
Santé

INITIATION À LA CONNAISSANCE DU MÉDICAMENT-UE6

PACES

Yves Landry

Professeur honoraire, université de Strasbourg



Du même auteur :

Pharmacologie. Des cibles vers l'indication thérapeutique, 2^e édition, Y. Landry et J.-P. Gies, Dunod, 2009.

Petite histoire des médicaments. De l'Antiquité à nos jours, Dunod, 2011

Toute l'UE6 en QCM, Édiscience, 2011.

Toute l'UE6 en fiches, Édiscience, octobre 2012.

Le pictogramme qui figure ci-contre mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du photocopillage.

Le Code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements

d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour

les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée. Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation de l'auteur, de son éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).



© Dunod, Paris, 2013

ISBN 978-2-10-060113-4

Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5, 2^o et 3^o al, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

Table des matières

Avant-propos	XI
--------------	----

Sigles et abréviations	XII
------------------------	-----

Partie 1 : Histoire et cadre juridique du médicament

Chapitre 1 Histoire du médicament 3

■ 1. Le médicament de l'Antiquité à la Renaissance 4

- 1.1. Les pratiques thérapeutiques sumériennes et égyptiennes 4
- 1.2. Les dogmes thérapeutiques grecs 6
- 1.3. La transmission romaine de l'héritage antique 7
- 1.4. La transmission et l'apport arabo-perse 10
- 1.5. L'apport des civilisations précolombiennes 13
- 1.6. Le Moyen Âge européen et la Renaissance 14

■ 2. XVII^e et XVIII^e siècles : les préludes scientifiques 17

- 2.1. Des quatre éléments à la théorie des atomes 17
- 2.2. Les apothicaires, chimistes précurseurs 17
- 2.3. L'éveil de la chimie de synthèse 18
- 2.4. N₂O et NO, premiers médicaments de synthèse 20

■ 3. XIX^e siècle : le médicament, objet scientifique 20

- 3.1. La purification des principes actifs des plantes médicinales 21
- 3.2. La naissance de la chimie organique et de la chimie pharmaceutique 22
- 3.3. La naissance de la pharmacologie expérimentale 23
- 3.3 Les premières vaccinations 25

■ 4. De la fin du XIX^e siècle à nos jours : le médicament, objet industriel 26

- 4.1. De l'artisanat des colorants à l'industrie pharmaceutique 26
- 4.2. L'évolution de la thérapeutique de 1900 à nos jours 29
- 4.3. L'évolution de l'industrie pharmaceutique 35

Questions à choix multiples 37

Chapitre 2

Définition et statut des médicaments et autres produits de santé 41

■ 1. La définition du médicament 41

- 1.1. Quelques commentaires sur la définition légale du médicament 42
- 1.2. Quelques cas particuliers 43

■ 2. La dénomination du médicament 44

- 2.1. Le nom de fantaisie 44
- 2.2. DCI, dénomination commune internationale 46

■ 3. Les divers statuts légaux des médicaments 47

- 3.1. Spécialité pharmaceutique 47
- 3.2. Spécialité générique 48
- 3.3. Préparation magistrale 49
- 3.4. Préparation officinale 50
- 3.5. Préparation hospitalière 50
- 3.6. Médicament immunologique 51
- 3.7. Médicament biologique 51
- 3.8. Produits cellulaires à finalité thérapeutique 52
- 3.9. Produits sanguins labiles 52
- 3.10. Médicament expérimental 52
- 3.11. Médicament radiopharmaceutique 53
- 3.12. Médicament à base de plantes 54
- 3.13. Médicament homéopathique 55

■ 4. Les médicaments en tant que substances ou préparations vénéneuses 56

- 4.1. Les substances psychotropes et les substances stupéfiantes 56
- 4.2. Les médicaments inscrits sur les listes I et II 59

■ 5. Les produits de santé 60

Questions à choix multiples 61

Chapitre 3

Structures administratives dédiées au médicament 67

■ 1. La Pharmacopée 68

- 1.1. La Pharmacopée française ou « Codex » 69
- 1.2. La Pharmacopée européenne 69

■ 2. L'EMA, <i>European medicines agency</i>	71
▪ 2.1. Les AMM, autorisations de mise sur le marché	72
■ 3. L'ANSM et ses missions	73
▪ 3.1. L'AMM de procédure nationale	74
▪ 3.2. L'ATU, autorisation temporaire d'utilisation	76
▪ 3.3. Les décisions de police sanitaire de l'ANSM	76
▪ 3.4. Le contrôle de la publicité des médicaments	77
▪ 3.5. Les activités de vigilance de l'ANSM	79
■ 4. La Haute autorité de santé, HAS	84
▪ 4.1. La commission de transparence de la HAS	84
▪ 4.2. L'ASMR, amélioration du service médical rendu	85
■ 5. Les autres organismes français de régulation de la santé	85
▪ 5.1. L'ANSES et l'ANMV	85
▪ 5.2. L'Institut de veille sanitaire, InVS	86
▪ 5.3. L'Agence de biomédecine	88
▪ 5.4. L'Établissement français du sang, EFS	89
▪ 5.5. L'Autorité de sûreté nucléaire, ASN	90
Questions à choix multiples	90

Partie 2 : Cycle économique et sociétal de la vie du médicament

Chapitre 4 Stratégies de conception et de mise sur le marché des médicaments 95

■ 1. Synthèse d'analogues de médicaments connus, copies thérapeutiques	97
▪ 1.1. Les sartans ou ARA II, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	98
▪ 1.2. Les statines, inhibiteurs de la synthèse du cholestérol	98
■ 2. Nouvelle orientation thérapeutique d'un médicament sur le marché	100
▪ 2.1. Les inhibiteurs des canaux calciques : de l'angor à l'hypertension	100
▪ 2.2. Le sildénafil : de l'insuffisance érectile à l'hypertension artérielle pulmonaire	101
▪ 2.3. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, AINS, aux effets multiples	102
■ 3. Incitation à l'automédication	102
▪ 3.1. L'orlistat : de Xénical® à Alli®	103

■ 4. Exploitation de l'observation clinique de l'effet secondaire d'un médicament	105
▪ 4.1. Les sulfamides, antibactériens puis antidiabétiques	105
▪ 4.2. Les phénothiazines, des antihistaminiques aux neuroleptiques ou antipsychotiques	106
■ 5. Exploitation de l'observation fortuite de l'effet d'un composé chimique ou naturel	107
▪ 5.1. Les dérivés nitrés, de l'industrie chimique à la thérapeutique antiangoreuse	107
▪ 5.2. Les dérivés de la coumarine, de la toxicité animale à la thérapeutique humaine anticoagulante	108
■ 6. Criblage systématique de molécules naturelles ou de synthèse	108
▪ 6.1. Le taxol, du criblage de l'if américain à l'hémisynthèse en France	109
▪ 6.2. La ciclosporine, du criblage d'extraits de sol norvégien à son effet immunodépresseur	110
■ 7. Mise en œuvre de nouvelles technologies, les biomédicaments	111
▪ 7.1. Mise en œuvre de la technique des anticorps monoclonaux	112
▪ 7.2. Mise en œuvre des techniques de production de protéines recombinantes	113
■ 8. Exploitation de découvertes biologiques, approches rationnelles	115
▪ 8.1. Les IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	116
▪ 8.2. Les inhibiteurs de tyrosine kinases, une classe d'anticancéreux en expansion	117
Questions à choix multiples	118

Chapitre 5 Développement du médicament et dossier d'AMM

123

■ 1. Mise en forme galénique	123
▪ 1.1. L'importance des excipients	124
▪ 1.2. Les excipients à effet notoire	125
▪ 1.3. Formes solides pour voie orale	126
▪ 1.4. Formes liquides pour voie orale	126
▪ 1.5. Formes pour voies parentérales	126
▪ 1.6. Formes pour voies locales à visée systémique	127
▪ 1.7. Formes à visée locale	127

■ 2. Études physico-chimiques et analytiques : critère de qualité	128
■ 3. Études pharmaco-toxicologiques : critère de sécurité	131
▪ 3.1. L'expérimentation animale	131
▪ 3.2. Pharmacologie de sécurité	133
▪ 3.3. Pharmacocinétique et toxicocinétique précliniques	134
▪ 3.4. Toxicité aiguë = par administration unique	135
▪ 3.5. Toxicité chronique = par administration répétée	136
▪ 3.6. Études de tolérance locale	136
▪ 3.7. Génotoxicité	137
▪ 3.8. Carcinogénicité	137
▪ 3.9. Immunotoxicité	138
▪ 3.10. Effets sur la fonction de reproduction	139
■ 4. Études cliniques du médicament : critères de sécurité et d'efficacité	142
▪ 4.1. L'expérimentation humaine, les conditions générales	142
▪ 4.2. Le contrôle administratif des essais cliniques	143
▪ 4.3. L'information et le consentement des personnes	144
▪ 4.4. Le protocole et le vocabulaire des essais cliniques	145
▪ 4.5. En conclusion	148
Questions à choix multiples	148

Chapitre 6

Pharmaco-économie : production, prescription, dispensation et coût sociétal du médicament

■ 1. Production, répartition et marché du médicament	153
▪ 1.1. L'industrie pharmaceutique française	154
▪ 1.2. Les grossistes-répartiteurs	155
▪ 1.3. Les centrales d'achat pharmaceutiques	155
▪ 1.4. Le marché officinal	156
▪ 1.5. Le marché hospitalier	158
■ 2. Prescription du médicament	160
▪ 2.1. Les prescripteurs	160
▪ 2.2. L'ordonnance	161
▪ 2.3. La durée et le renouvellement de la prescription	162
▪ 2.4. La prescription des médicaments à statut particulier	163

■ 3. Dispensation du médicament	164
▪ 3.1. Les pharmaciens	165
▪ 3.2. L'acte de dispensation	168
▪ 3.3. La dispensation officinale	168
▪ 3.4. La dispensation hospitalière	169
■ 4. Coût sociétal du médicament et de la santé	170
▪ 4.1. Le système de Sécurité sociale	170
▪ 4.2. L'assurance-maladie obligatoire	171
▪ 4.3. Le financement des dépenses de santé	172
▪ 4.4. La part du médicament dans les dépenses de santé	172
Questions à choix multiples	174

Partie 3 : Pharmacologie

Chapitre 7 Devenir du médicament dans l'organisme, paramètres pharmacocinétiques **179**

■ 1. Les voies d'administration et l'absorption	180
▪ 1.1. Voies entérales	180
▪ 1.2. Voies parentérales	181
■ 2. Distribution du médicament dans l'organisme et barrières biologiques	183
▪ 2.1. Le compartiment sanguin	183
▪ 2.2. La barrière intestinale	185
▪ 2.3. La barrière hémato-encéphalique	187
▪ 2.4. La barrière placentaire	188
■ 3. Le métabolisme des médicaments	189
▪ 3.1. Phase I, oxydations	194
▪ 3.2. Phase II, conjugaisons	201
■ 4. L'élimination du médicament	199
▪ 4.1. Élimination rénale	200
▪ 4.2. Élimination digestive	202
▪ 4.3. Autres processus d'élimination des médicaments	203

■ 5. Les paramètres pharmacocinétiques	204
▪ 5.1. Les courbes concentration plasmatique/temps	204
▪ 5.2. La biodisponibilité (F)	205
▪ 5.3. Le volume apparent de distribution (Vd)	205
▪ 5.4. Les clairances (Cl)	206
▪ 5.5. La demi-vie (T _{1/2})	207

Questions à choix multiples	209
------------------------------------	------------

Chapitre 8

Cibles moléculaires des médicaments

213

■ 1. Les récepteurs membranaires des médiateurs cibles de médicaments	216
▪ 1.1. Les divers types de ligands des récepteurs	217
▪ 1.2. Les récepteurs couplés aux protéines G, RCPG	220
▪ 1.3. Les récepteurs à activité de canal ionique	221
▪ 1.4. Les récepteurs à activité guanylate-cyclase	223
▪ 1.5. Les récepteurs à activité protéine-kinase ou associés à une protéine-kinase cytosolique	225

■ 2. Les récepteurs nucléaires des médiateurs cibles de médicaments	227
▪ 2.1. Récepteurs des hormones stéroïdes surrénaliennes	228
▪ 2.2. Récepteurs des hormones stéroïdes sexuelles	229
▪ 2.3. Autres récepteurs nucléaires	230

■ 3. Les enzymes cibles de médicaments	231
▪ 3.1. Enzymes humaines, cibles de médicaments	233
▪ 3.2. Enzymes des organismes pathogènes	236

■ 4. Les protéines de perméabilité membranaire cibles de médicaments	236
▪ 4.1. Les pompes ioniques	236
▪ 4.2. Les canaux ioniques	237
▪ 4.3. Les transporteurs ioniques	238

Questions à choix multiples	239
------------------------------------	------------

Chapitre 9

De la cible du médicament à la réponse de l'organisme

245

■ 1. Le cheminement du message du médicament	246
---	------------

■ 2. Les grands mécanismes cellulaires de réponse au médicament	248
▪ 2.1. La régulation de la transcription des gènes	258
▪ 2.2. La phosphorylation de protéines et les messagers intracellulaires	250
▪ 2.3. L'intervention du calcium	251
■ 3. Les alternatives médicamenteuses	253
▪ 3.1. La sécrétion acide de l'estomac	253
▪ 3.2. Le système rénine-angiotensine-aldostérone	257
▪ 3.3. Modification d'une neurotransmission	261
Questions à choix multiples	264

Chapitre 10 Le suivi du médicament sur le marché 267

■ 1. La pharmaco-épidémiologie	268
▪ 1.1. L'effectivité et le bénéfice des médicaments	268
▪ 1.2. Les risques liés à l'utilisation du médicament	270
▪ 1.3. Les conditions réelles de prescription	271
▪ 1.4. Le coût sociétal du médicament et les conditions réelles de consommation des médicaments	272
■ 2. La pharmacovigilance	272
▪ 2.1. Le système national de pharmacovigilance	273
■ 3. La iatrogénèse médicamenteuse, effets indésirables	274
▪ 3.1. La sélectivité du médicament pour sa cible	275
▪ 3.2. Sélectivité et marge thérapeutique	275
▪ 3.3. Les effets indésirables d'incidence élevée	277
▪ 3.4. Les effets indésirables de faible incidence	277
▪ 3.5. Exemples d'effets indésirables classiques ou courants	281
■ 4. Les interactions médicamenteuses	283
▪ 4.1. Les interactions attendues, ou prévisibles	284
▪ 4.2. Les interactions responsables d'effets indésirables	284
■ 5. Le bon usage du médicament	285
■ 6. Pharmacodépendance et abus de substances psychoactives	286
■ 7. Dopage et médicaments	290
▪ 7.1. Les instances de lutte contre le dopage sportif	290
▪ 7.2. Le code mondial antidopage	291
Questions à choix multiples	296

Index	299
-------	-----

Avant-propos

À Martine, Céline, Grégory, Laurent, Benjamin et Clémentine

Cette seconde édition correspond à l'ensemble du programme officiel de l'UE 6 de la 1^{er} année Santé préparant aux concours d'art dentaire, maïeutique, médecine et pharmacie. Elle est entièrement actualisée pour tenir compte de :

- l'évolution législative, avec notamment la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé ;
- l'évolution économique de production et de consommation des médicaments ;
- l'évolution scientifique, avec les médicaments les plus récents mis en valeur ;
- l'évolution pédagogique avec un allègement des chapitres tout en conservant les données culturelles communes aux diverses professions de santé.

Les ouvrages complémentaires de cette édition facilitent la mémorisation et le contrôle des connaissances acquises :

- *Toute l'UE6 en QCM*, Y. Landry, ÉdiScience, 2011
- *Toute l'UE6 en fiches*, Y. Landry, ÉdiScience, octobre 2012.

La rédaction de cet ouvrage a bénéficié de la consultation des ouvrages et sites suivants :

- La revue *Prescrire*, www.prescrire.org.
- *Les Bulletins d'Informations de Pharmacologie*, www.bip31.fr, par J.-L. Montastruc et son équipe.
- *The Practice of Medicinal Chemistry*, C.G. Wermuth ed., Elsevier, 2008.
- *Histoire des laboratoires pharmaceutiques en France et de leurs médicaments*, A. Blondeau, Le Cherche Midi éd., 1992, vol. 1 ; 1994, vol 2 ; 1998, vol. 3.
- *Petite histoire des médicaments. De l'Antiquité à nos jours*, Y. Landry, Dunod, 2011.
- *Pharmacologie, des cibles vers l'indication thérapeutique*, 2^e édition, Y. Landry et J.-P. Gies, Dunod, 2009.

L'iconographie du présent ouvrage a bénéficié du talent pédagogique du professeur Jean-Pierre Gies.

L'auteur se fera un plaisir de répondre rapidement à toute question et d'accueillir avec intérêt toute remarque et critique constructive : yves.landry@sfr.fr

Sigles et abréviations

AFLD	: Agence française de lutte contre le dopage
Afssaps	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (remplacée par l'ANSM)
ALD	: affection de longue durée
AMA	: Agence mondiale antidopage
AMM	: autorisation de mise sur le marché
ANMV	: Agence nationale du médicament vétérinaire
ANSES	: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (successeur de l'Afssaps)
ASMR	: amélioration du service médical rendu
ATU	: autorisation temporaire d'utilisation
CEIP	: Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
CEPS	: Comité économique des produits de santé
CRPV	: Centre régional de pharmacovigilance
CSP	: Code de la santé publique
EFS	: Établissement français du sang
EMA	: <i>European medicines agency</i> (Agence européenne du médicament)
FDA	: <i>Federal medicines agency</i>
HAS	: Haute autorité de santé
ICH	: <i>International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use.</i>
INPI	: Institut national de la propriété industrielle
InVS	: Institut de veille sanitaire
OMS	: Organisation mondiale de la santé
RCP	: résumé des caractéristiques du produit

Partie 1
Histoire
et cadre juridique
du médicament

Histoire du médicament

1

Plan

1. Le médicament de l'Antiquité à la Renaissance
2. XVII^e et XVIII^e siècles : les préludes scientifiques
3. XIX^e siècle : le médicament, objet scientifique
4. De la fin du XIX^e siècle à nos jours : le médicament, objet industriel

Objectifs

- Situer l'évolution de la connaissance du médicament au cours des siècles
- Situer le médicament dans le contexte de l'évolution des sciences chimiques et naturelles
- Situer l'évolution de l'industrie pharmaceutique
- Rendre hommage aux principales personnalités qui ont marqué ces évolutions

L'origine du médicament est l'utilisation empirique sur les divers continents de substances naturelles pour lutter contre la maladie. Cet héritage antique a traversé les millénaires par la **tradition orale** dont on cherche toujours à recueillir les témoignages chez les peuples autochtones. La **transmission écrite** des pratiques thérapeutiques, depuis environ 6 000 ans seulement, a été restreinte à quelques sites privilégiés comme les cités-États sumériennes entre le Tigre et l'Euphrate et l'empire égyptien sur le Nil.

Cet héritage antique a traversé les siècles médiévaux sans grands nouveaux apports. La Renaissance voit quelques évolutions dans les sciences de base comme l'anatomie, et une première remise en cause des dogmes antiques. Le XVIII^e siècle inaugure l'ère des sciences physiques et chimiques. Elles permettent au XIX^e les premières études scientifiques des remèdes anciens, la purification des substances actives et l'étude de leurs effets sur les animaux.

Ainsi est née la **pharmacologie**, science du médicament, nourrie de la **thérapeutique empirique**, mais aussi des **drogues traditionnelles** utilisées pour augmenter les performances physiques ou psychiques, comme les extraits de pavot ou de coca, ainsi que des **poisons de flèche** comme le curare venu des amériques et la strychnine extraite de la noix vomique venue de Bornéo.

Le **XX^e siècle** voit l'explosion de l'industrie pharmaceutique, avec la mise sur le marché de très nombreuses molécules de synthèse, puis de substances biologiques fabriquées par les techniques de biotechnologie.

L'histoire du médicament est indissociable de celle de l'ensemble des sciences physiques, chimiques et naturelles. Nous n'en donnons que les éléments principaux et d'intérêt culturel pour toutes les professions de santé. Cette évolution concerne essentiellement les pays occidentaux et moyen-orientaux. L'Inde et la Chine ont aussi accumulé des connaissances très vastes mais les pratiques traditionnelles asiatiques ont peu participé à l'évolution de la connaissance des médicaments.

■ 1. Le médicament de l'Antiquité à la Renaissance

■ 1.1. Les pratiques thérapeutiques sumériennes et égyptiennes

Les traces écrites de thérapeutique traditionnelle précédant l'époque gréco-romaine sont limitées aux civilisations mésopotamiennes, avec les plaquettes d'argiles à l'écriture cunéiforme, et égyptiennes, avec les papyrus et leurs hiéroglyphes.

Les tablettes d'argile sumériennes, premières pharmacopées

La tablette la plus ancienne concernant la médecine date de la fin du troisième millénaire av. J.-C. Elle a été découverte en 1948 dans les ruines de la ville de Nippur et fait état d'une douzaine de remèdes. Le sel marin (chlorure de sodium), le salpêtre et l'argile y côtoient le lait, le miel, la peau de serpent et l'écaille de tortue. Le monde végétal est plus largement représenté avec le myrte et le thym, le saule, le figuier et le palmier-dattier. Leurs graines, racines, feuilles, écorces, gommés et huiles sont à la base des prescriptions.

La préparation des remèdes fait appel à la décoction et à la filtration. Un traitement par de la cendre alcaline est recommandé pour purifier les ingrédients avant de les pulvériser. Deux remèdes prescrivent le traitement de graisses par des cendres alcalines permettant d'obtenir un savon pour applications externes. La médecine sumérienne ne semble pas avoir fait l'objet d'expérimentations ou de contrôles.

Une quarantaine de tablettes, plus récentes, ont été regroupées sous le vocable de *Traité de diagnostics et pronostics*. Elles proviennent en majeure partie des ruines de la bibliothèque d'Assurbanipal (668-626 av. J.-C.) à Ninive. Il s'agirait d'une compilation de textes datant du règne du roi Adad-alpa-iddina (1069-1046 av. J.-C.). Ces prescriptions visent pour la plupart les troubles gastro-intestinaux, dermatologiques et pulmonaires. Elles sont sous des formes variées : fumigations, inhalations, décoctions, potions et même suppositoires, et souvent accompagnées d'incantations. Ces remèdes sont majoritairement à base de plantes, avec quelques minéraux comme le sel et l'argile, et des organes animaux, voire des excréments, accompagnés de miel et de graisse animale et dilués dans du vin, de la bière ou une huile végétale. Les plantes utilisées paraissent nombreuses mais leur identification à partir des textes cunéiformes est souvent hasardeuse. Sont souvent proposées : la jusquiame, l'hellébore noir, le safran et le laurier.