

Table des matières

Liste des auteurs et illustrations	III
--	-----

Avant-propos	V
--------------------	---

Chapitre 1

Généralités sur le médicament

1. Histoire du médicament	2
2. Le médicament : données générales	5
2.1. À quoi doit servir un médicament?	5
2.2. Quelles sont les exigences particulières du médicament?	6
2.3. Quels sont les trois temps de l'action d'un médicament?	6
3. Les effets du médicament	7
3.1. Effet thérapeutique	7
3.1.1. Effet étiologique	7
3.1.2. Effet symptomatique	7
3.1.3. Effet préventif	8
3.1.4. Effet sur les facteurs de risque.	8
3.1.5. Effet substitutif.	8
3.2. Effets indésirables ou effets secondaires.	8
3.3. Effets indésirables attendus	9
3.4. Effets indésirables inattendus	9
4. Dénomination du médicament.	11
4.1. Nom scientifique ou dénomination scientifique.	11
4.2. Nom commun ou dénomination commune (DC)	12
4.2.1. Dénominations communes internationales (DCI)	12

4.2.2. Dénominations communes nationales	14
4.3. Nom de marque	15
4.4. Développements récents	16
5. Classification des médicaments.	16
5.1. Systèmes de classification	16
5.2. Classification à partir de la structure chimique.	17
5.3. Classification selon l'action pharmacologique	17
5.4. Classification physiologique	17
Pour en savoir plus	19

Chapitre 2

Cadre juridique : principes généraux de législation pharmaceutique

1. Définitions, description et statut des médicaments et autres produits de santé	22
1.1. Les définitions du « genre » médicament	22
1.2. Les autres termes ou expressions couramment utilisés lorsqu'on parle de médicament	23
1.2.1. Médicaments préparés industriellement	23
1.2.2. Médicaments préparés de manière artisanale pour un ou plusieurs patients	26
1.2.3. Les autres termes ou expressions couramment utilisés	26
2. Les structures de régulation et d'évaluation du médicament	27
2.1. Les structures en charge de l'évaluation et de la fixation des normes des médicaments.	28
2.1.1. Les ministères	28
2.1.2. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)	29
2.1.3. L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA)	30
2.1.4. L'Institut national de veille sanitaire (INVS)	30
2.1.5. L'Agence européenne des médicaments (EMA)	31
2.1.6. La Commission européenne.	31
2.1.7. La Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (EDQM)	31
2.2. Les structures en charge de l'évaluation médico-économique du médicament	35
2.2.1. La Haute autorité de santé (HAS)	35
2.2.2. La Commission d'évaluation des médicaments (anciennement « transparence »)	36
2.2.3. Le Comité économique des produits de santé (CEPS)	36
3. Aspects sociétaux et économiques du médicament	37
3.1. Les Français premiers consommateurs de médicaments en Europe	37
3.2. La publicité des médicaments est fortement encadrée	38
3.2.1. La publicité auprès du grand public	39
3.2.2. La publicité auprès des professionnels de santé	39

4. Les commissions en charge de l'évaluation de la qualité, de la sécurité, et de l'efficacité du médicament	40
4.1. Les procédures communautaires d'évaluation des médicaments	41
4.1.1. La procédure centralisée	41
4.1.2. La procédure par reconnaissance mutuelle	43
4.1.3. La procédure décentralisée	43
4.2. La procédure nationale de mise sur le marché	46
4.3. Les procédures spécifiques à certaines catégories de médicaments	48
5. Définition et caractéristiques des essais cliniques	48
5.1. Les études précliniques	49
5.2. Les études cliniques chez l'homme	50
6. Principes éthiques et réglementaires à respecter dans le cadre des études cliniques chez l'homme	50
Pour en savoir plus	51
6.1. Essais cliniques : une condition nécessaire au développement de nouveaux médicaments.	51
6.2. Les Comités de protection des personnes : un cadre strict.	52
Pour en savoir plus	52

Chapitre 3

Cycle de vie du médicament – Pharmacologie générale

1. Les étapes du développement du médicament	54
1.1. Identification et validation des cibles	55
1.2. Recherche de la première substance active.	55
1.3. Optimisation de la molécule chef de file.	56
1.4. Les études précliniques.	56
1.4.1. Les études toxicologiques	57
1.4.2. Les études pharmacodynamiques	59
1.4.3. Les études pharmacocinétiques.	59
1.5. Évaluation clinique pré-AMM	60
1.5.1. L'essai clinique	61
1.5.2. Les différentes phases	63
2. Cibles, mécanismes d'action des médicaments	65
2.1. Les cibles moléculaires des médicaments	68
2.1.1. Effets sur les systèmes de transports transmembranaires	68
2.1.2. Effets sur les systèmes enzymatiques cellulaires.	69
2.1.3. Effets sur la neurotransmission	70
2.2. Les récepteurs	74
2.2.1. Développement du concept de récepteur	75
2.2.2. Les divers types de récepteurs	75
2.2.3. Caractérisation des récepteurs	76
2.3. Les médicaments n'agissant pas par liaison spécifique à une macromolécule de l'organisme	88
2.3.1. Placebo	88

2.3.2. Homéopathie	89
2.3.3. Médicaments qui agissent par leurs propriétés physicochimiques	89
Pour en savoir plus	90

Chapitre 4

Cycle du médicament – Principaux paramètres pharmacocinétiques

1. Sort du médicament dans l'organisme : ADME	92
1.1. Biodisponibilité absolue	96
1.2. Biodisponibilité relative	97
1.3. Biodisponibilité relative optimale	98
1.4. Quels sont les facteurs qui peuvent influencer la biodisponibilité ?	99
2. Absorption des médicaments dans l'organisme	103
2.1. Caractéristiques des membranes biologiques	103
2.2. Le médicament dans le milieu gastro-intestinal	106
2.2.1. La barrière intestinale	107
2.3. Classification biopharmaceutique des substances actives	110
3. Distribution des médicaments dans l'organisme	112
3.1. Fixation aux protéines plasmatiques	114
3.2. Fixations tissulaires	115
3.3. Le volume de distribution	116
3.4. Les compartiments	116
4. Métabolisme des substances actives dans l'organisme	117
4.1. Rôle du foie	118
4.2. Les voies métaboliques	119
4.2.1. Les réactions du métabolisme	119
4.2.2. Stéréochimie du métabolisme	121
4.3. Réactions métaboliques de la phase I	122
4.3.1. Oxydation	122
4.3.2. Réduction	127
4.3.3. Hydrolyse	130
4.4. Les voies métaboliques de la phase II	133
4.4.1. Conjugaison avec l'acide glucuronique	133
4.4.2. Réactions de sulfoconjugaison	135
4.4.3. Conjugaison avec les acides aminés	136
4.4.4. Conjugaison avec le glutathion GSH	136
4.4.5. Acétylation	137
4.4.6. Méthylation	138
4.5. Métabolisme et conception rationnelle de médicaments	138
4.5.1. Développement de « <i>hard drugs</i> »	138
4.5.2. Développement de « <i>soft drugs</i> »	139
4.5.3. Développement de prodrogues	140

4.5.4. Exemples de prodrogues avec transporteur	141
4.5.5. Développement de bioprécurseurs	150
4.6. Induction ou inhibition des enzymes hépatiques	153
4.6.1. Induction enzymatique	153
4.6.2. Inhibition enzymatique	153
4.7. Effet de premier passage hépatique	154
5. Élimination des substances actives	155
5.1. Clairance	155
5.2. Les voies d'excrétion	156
5.2.1. L'excrétion biliaire	156
6. Marge thérapeutique : dose minimale efficace, dose maximale tolérée	158
Pour en savoir plus	163

Chapitre 5

Les voies d'administration des médicaments et formes pharmaceutiques

Introduction.	167
1. La voie orale.	169
1.1. La voie sublinguale	170
1.2. La voie gastro-intestinale	173
1.2.1. Les organes de résorption	173
1.2.2. Les milieux rencontrés par les médicaments au niveau gastro-intestinal	176
1.2.3. Les milieux rencontrés par les médicaments au niveau de l'intestin grêle	183
1.2.4. Les milieux rencontrés par les médicaments au niveau du côlon	185
1.2.5. But thérapeutique poursuivi après administration par voie orale d'une substance active	192
1.2.6. Formes pharmaceutiques usuelles administrées par voie gastro-intestinale	200
1.3. La voie rectale	205
1.3.1. Classification des principales formes pharmaceutiques à usage rectal	205
2. La voie injectable ou parentérale	208
2.1. Voies intravasculaires	215
2.2. La voie intramusculaire	216
2.3. La voie sous-cutanée	218
2.4. L'injection intramédullaire	219
2.5. Injections intraspinales ou intrathécales	219
2.6. Injections intra-articulaire et intrasynoviale	219
3. La voie pulmonaire	219
3.1. Formes galéniques destinées à la voie pulmonaire	220

4. Les voies muqueuses	224
4.1. Formes pharmaceutiques adaptées aux voies muqueuses	225
4.1.1. Voie vaginale	225
4.1.2. Voie oculaire	227
4.1.3. Voie nasale	229
4.1.4. Voie auriculaire	230
5. La voie cutanée et transcutanée	230
5.1. Préparations dermatologiques et préparations destinées à une action profonde	232
5.2. Systèmes transdermiques	240
5.2.1. Structure des dispositifs	240
5.2.2. Libération et absorption	242
5.2.3. Mode d'application	243
5.2.4. Conditionnement	243
Pour en savoir plus	244

Chapitre 6

Concepts pharmaceutiques industriels pour concevoir les médicaments du futur

1. De l'idée à la molécule : la recherche de la substance active	246
1.1. Première stratégie : le « <i>screening</i> » ou criblage systématique	247
1.1.1. Criblage extensif	247
1.1.2. Criblage systématique	248
1.1.3. Criblage à haut débit = <i>high throughput screening</i> (HTS)	249
1.1.4. Criblage virtuel (« <i>test in silico</i> »)	249
1.1.5. Cas particuliers	250
1.2. Approche rationnelle : deuxième stratégie	251
1.3. Amélioration de principes actifs déjà existants	256
1.4. Exploitation de l'information biologique	257
1.4.1. Ethnopharmacologie (médecines indigènes)	257
1.4.2. Observations cliniques des effets secondaires de médicaments	258
1.4.3. Découverte fortuite des activités des produits chimiques	261
1.4.4. Nouveaux usages pour des médicaments anciens	261
1.4.5. Les micro-organismes	262
1.4.6. Sources marines	263
1.4.7. Venins et toxines	264
1.5. Chimie combinatoire	264
1.5.1. Concept de base	265
1.5.2. Synthèse parallèle	266
1.6. Les biotechnologies pour les médicaments du futur	269
1.6.1. Naissance du génie génétique et de la biologie moléculaire	269
1.6.2. Principales causes de la mortalité au monde	270

1.6.3. Génétique et maladie	270
1.6.4. Importance de la génétique dans les médicaments de demain	270
1.6.5. La nouvelle médecine	270
2. Développement d'un composé chef de file et de ses analogues	272
2.1. Modélisation moléculaire	273
2.1.1. Approche directe	273
2.1.2. Conception indirecte	274
2.2. Les études des relations structure-activité (RSA)	274
2.3. Changements dans la taille et dans la forme	274
2.3.1. Homologie	274
2.3.2. Vinylogie et benzologie	276
2.3.3. Introduction ou suppression d'un système cyclique	277
2.3.4. Stéréochimie	281
2.3.5. Introduction de nouveaux substituants	287
2.4. Les études de relations structure-activité quantitatives (QSAR)	301
2.4.1. Les paramètres du coefficient de partage	302
2.4.2. Les paramètres électroniques	305
2.4.3. Les paramètres stériques	307
2.4.4. E_s : paramètre stérique de Taft	307
2.4.5. La réfractivité molaire RM	307
2.4.6. Analyse de Hansch	308
3. Développement et production du médicament	309
3.1. La cible	309
3.2. Le marché	309
3.3. Le patient	310
3.4. La substance active	310
3.5. La production industrielle	314
Pour en savoir plus	315

Chapitre 7

Règles de prescription et bon usage des médicaments par le patient

1. Règles de prescription – Rapport bénéfice/risque	318
1.1. La prescription de médicaments	318
1.1.1. Les auteurs de la prescription : qui a le droit de prescrire un médicament ?	318
1.1.2. Les différentes catégories de médicaments prescrits	318
1.1.3. La rédaction de la prescription : comment doit être rédigée l'ordonnance ?	320
1.1.4. Les différents types et supports de prescription exigés pour la prise en charge	322
1.1.5. La prescription de médicaments relevant de la réglementation des substances vénéneuses et/ou des médicaments à prescription restreinte	326

1.1.6. La prescription de médicaments relevant de la réglementation des stupéfiants	327
1.2. La dispensation des médicaments	327
1.2.1. Respect de la prescription	328
1.2.2. Dispensation de médicaments soumis à prescription restreinte.	328
1.2.3. Les règles de dispensation nécessaires à la prise en charge	329
2. Pharmacovigilance : définition et organisation.	329
2.1. Définition.	329
2.2. L'organisation de la pharmacovigilance en France.	330
2.3. La Commission nationale de pharmacovigilance	330
2.4. Les Centres régionaux de pharmacovigilance	331
2.5. Les Obligations de signalement faites aux professionnels de santé et aux entreprises du médicament	331
2.6. Les bonnes pratiques de pharmacovigilance.	333
3. Bon usage du médicament	333
Index	335