

Chapitre I: Le médicament

I.1. INTRODUCTION

Les produits pharmaceutiques ont joué un rôle essentiel dans le développement humain en améliorant la qualité de la vie. Grâce à l'innovation industrie pharmaceutique que presque toutes les épidémies et les maladies chroniques sont guérissables aujourd'hui.

L'industrie pharmaceutique repose principalement sur la recherche-développement (R-D) de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers. Les différents médicaments ont une action pharmacologique et des propriétés toxicologiques très variables. Les progrès scientifiques et technologiques accélèrent la découverte et la mise au point de produits pharmaceutiques plus efficaces et aux effets secondaires réduits.

Quelques soit la nature du médicament ; sa forme pharmaceutiques (galénique) ; son utilisation et sa fabrication doit répondre aux normes de qualité nationales et internationales très strictes dans le but est de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments produit.

I.2. Définition du médicament

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou chez l'animal ou pouvant être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »

I.3. Les étapes de développement d'un médicament

Le développement de médicaments est une aventure très risquée. La majorité des substances (près de 98 %) développées ne sont pas mises sur le marché comme nouveaux médicaments. La principale raison, c'est que la comparaison des bénéfices et des risques (effets indésirables) identifiés durant la phase de développement avec ceux de médicaments déjà disponibles pour les patients n'est pas favorable au nouveau médicament potentiel. [1]

La conception de médicament est l'ensemble des étapes nécessaire à la mise au point d'un médicament présentant les garanties de:

- qualité,
- sécurité et
- Efficacité nécessaires

L'objectif du développement Galénique étant de transformer un principe actif en un produit médicament, en vue de l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché ou AMM. [2]

Les différentes phases de la conception d'un médicament : De la découverte de la molécule active à la commercialisation [3,4]

I.3.1. Stratégies de découverte de nouvelles molécules

- Découverte par hasard.
- Découverte à partir des données empiriques.
- Découverte à partir de connaissances d'un processus physiologique ou d'une cible moléculaire.
- Découverte à partir d'une molécule déjà existante (la relation structure-activité).
- Processus de criblage (screening) et de sélection des nouvelles molécules.

I.3.2. Essais précliniques

Le développement préclinique consiste à expérimenter ce médicament sur l'animal pour évaluer le degré de tolérance du médicament, la façon dont le corps le transformera, les doses à préconiser et la voie d'introduction (buccale, percutanée...) la mieux adaptée.

Leur but est d'acquérir des données d'efficacité et de toxicité de base sur la molécule, et, si les résultats n'annoncent pas une sécurité d'emploi fiable, d'abandonner son développement.

Étude pharmacologique:

Leur objectif est d'***étudier de façon approfondie la ou les activités du produit***, par des études réalisées sur l'animal entier et sur des organes isolés.

Ces études permettent de connaître les caractéristiques de l'effet principal et des effets indésirables éventuels et de positionner le produit en comparaison à ceux déjà existants.

Études toxicologiques:

Les études de toxicologie ont pour but de ***s'assurer de l'innocuité de la molécule et d'analyser ses effets toxiques sur l'organisme***. Elles prennent en compte la toxicité aiguë et chronique, l'effet tératogène, l'effet mutagène et l'effet cancérogène.

Études pharmacocinétiques

Il s'agit de la science qui **observe le devenir d'un médicament dans l'organisme** notamment, son absorption, son métabolisme, sa distribution par la circulation sanguine ou lymphatique et son élimination.

C'est à l'issue de l'ensemble de ces études précliniques, au cas où le produit semble intéressant et non toxique, que sera décidé le passage aux essais cliniques chez l'homme.

1.3.3. Les essais cliniques

C'est l'ensemble des étapes d'étude du médicament chez l'homme. Elle comporte quatre phases: trois avant la commercialisation (I-II-III) et une après la commercialisation (IV).

Phase I :

- évalue la sécurité et la toxicité du médicament chez l'homme.
- Administration de quantités croissantes, à doses uniques ou multiples, de la nouvelle molécule à des volontaires sains. La molécule est testée sur une courte période.

Les objectifs de ces essais :

- Détermination de la dose minimale active.
- Détermination des paramètres pharmacocinétiques.
- Déclenchement d'effets indésirables.

Phase II:

- Etudier l'efficacité du produit sur de petites populations (à environ 100 personnes).
- Se pratique chez des malades volontaires informés et consentants souffrant de la maladie cible.
- Un médicament efficace chez les animaux en phase de développement préclinique ne signifie pas nécessairement qu'il est efficace chez l'homme.

Les objectifs de ces essais sont:

- Confirmer l'efficacité thérapeutique du produit dans l'indication envisagée et affiner la posologie.
- Chercher à repérer les effets indésirables éventuels, les interactions médicamenteuses possibles, les modifications des constantes biologiques, les contre-indications...
- Poursuivre les études pharmacocinétiques dans les conditions pathologiques d'utilisation: insuffisance rénale, insuffisance hépatique...

Phase III :

- Correspond à un essai thérapeutique étendu (sujets: >1000), sur des personnes atteintes du trouble cible (plus similaires aux personnes susceptibles d'utiliser le médicament dans la pratique réelle).
- Méthodologie scientifique rigoureuse en comparaison avec un traitement de référence (un médicament établi) ou contre un placebo.

Les objectifs de ces essais:

- Déterminer le profil thérapeutique et le devenir pharmacocinétique du produit.
- Phase décisive de l'AMM : Au terme de ces étapes, le laboratoire fait une demande d'AMM. Si les autorités de santé la lui accordent, le candidat-médicament devient alors médicament.

I.3.4. le Développement galénique

Le développement galénique a pour but l'élaboration des médicaments à partir de substances actives, avec les meilleures garanties de qualité, d'efficacité et de sécurité. Il concerne les méthodes de préparation et de mélange qui permettent d'optimiser l'absorption des médicaments et fait partie des sciences pharmaceutiques et est la spécialité qui conçoit les formes galéniques.

A. La pré-formulation.

La pré-formulation est la phase initiale du processus de mise au point et de développement. Elle peut être définie comme « l'étape de développement qui consiste à optimiser la performance d'une matière première (principe actif ou excipient) à travers la détermination des propriétés physiques et chimiques en vue de la formulation d'une forme stable, efficace et sûre ».

B. La formulation.

La formulation prend place tout au long du processus de recherche et de développement. Elle est définie comme étant l'art de sélectionner qualitativement et quantitativement les principes actifs et les excipients (nature, état physique, caractères organoleptiques..etc) en fonction de la forme galénique et des opérations pharmaceutiques y conduisant.

C. Optimisation de la formulation.

Le personnel chargé de la mise au point d'une formulation générique fait un travail dont l'essentiel consiste à rechercher la formule quantitative répondant aux caractéristiques de la formule du médicament princeps. Pour pouvoir parvenir à cet objectif, le galéniste a recours actuellement à des techniques d'expérimentation et d'optimisation qui lui permettent d'économiser le temps, de

diminuer les couts, de trouver des produits ayant des caractéristiques et des procédés optimaux et qui assurent la qualité du produit fini.

I.3.5. Autorisation de mise sur le marché

Si les études montrent que le médicament est suffisamment efficace et sûr, une demande de commercialisation (qui comprendra les données issues des études menées chez l'animal et chez l'homme, les techniques de fabrication du médicament, les informations de prescription et la notice) sera soumise aux autorités réglementaires qui analyseront ces informations et décideront si le produit est suffisamment sûr et efficace pour en permettre la commercialisation.

Le dossier complet de demande d'AMM est constitué de 04 parties :

I – pharmaceutique.

II –toxicologique.

III –pharmacologique.

IV – cliniques.

En cas d'autorisation par les autorités régulatrices, le médicament devient disponible. La totalité du processus prend environ 10 ans. En moyenne, seuls 5 produits étudiés en laboratoire sur 4 000 passent au stade de l'expérimentation clinique, et seul 1 médicament sur 5 étudié chez les personnes, sera autorisé et prescrit.

Chaque pays a son propre processus d'autorisation, qui peut être différent du processus aux États-Unis. Un médicament autorisé pour une utilisation dans un pays ne signifie pas qu'il ait reçu l'autorisation de mise sur le marché dans un autre pays.

I.3.6. Post-commercialisation (Pharmacovigilance):

Commence après commercialisation (Après validation d'un nouveau médicament) et concerne les études à très grandes échelles:

Surveillance de la sécurité et de l'efficacité post-commercialisation

La surveillance post-commercialisation est essentielle pour **détecter les effets secondaires et les interactions médicamenteuses potentielles**. Les autorités réglementaires continuent de surveiller le médicament après sa mise sur le marché et peuvent prendre des **mesures pour retirer le médicament du marché si des problèmes de sécurité sont identifiés**. Les fabricants de médicaments sont également tenus de signaler tout effet indésirable à l'autorité réglementaire

compétente. Ainsi, la surveillance post-commercialisation est un **élément clé pour garantir la sécurité des patients et la qualité des médicaments**.

Évaluation de l'efficacité du médicament dans la pratique clinique réelle

La surveillance post-commercialisation permet de recueillir des **données sur l'utilisation du médicament dans la vie réelle**, y compris sur des populations plus larges et diverses. Ces données peuvent aider à identifier des problèmes de sécurité ou d'efficacité qui n'ont pas été détectés lors des essais cliniques initiaux. Ainsi, l'évaluation de l'efficacité du médicament dans la pratique clinique réelle est un élément clé pour assurer que le médicament répond aux besoins des patients et est efficace dans une variété de contextes cliniques.

I.4. Différentes classifications des médicaments

I.4.1. Spécialités pharmaceutique

Ce sont les formules actuelles les plus courantes. Elles constituent les médicaments préparés à l'avance par l'industrie pharmaceutique sous un conditionnement particulier et caractérisés par une dénomination spéciale.

I.4.2. Préparation magistrale

Ce sont les médicaments préparés à l'officine par le pharmacien selon une prescription effectuée par un médecin pour un patient déterminé.

La boîte contenant la préparation magistrale doit mentionner le nom du patient, le nom du prescripteur, la date, la posologie, la composition, et le numéro d'ordre sous lequel elle est enregistrée dans l'ordonnancier.

I.4.3. Préparations hospitalières

Sont des préparations effectuées dans une Pharmacie pour usage Intérieur (Pharmacie Hospitalière), sur prescription médicale selon les indications de la pharmacopée, en l'absence de spécialité pharmaceutique existante ou adaptée. Ces préparations sont destinées à un ou plusieurs patients de l'établissement

I.4.4. Préparation officinale

Ce sont des formulations préparées à l'officine, selon les normes de la pharmacopée et utilisant. Ces préparations sont admises comme médicaments de conseil (ex: sirop contre la toux, pommade soufrée, éosine, dakin, ...etc.). Ce type de préparation n'est pas soumis à une prescription médicale.

I.5. Composition du médicament

Chaque médicament contient au moins obligatoirement **un principe actif (PA)**, ce dernier est responsable de l'action thérapeutique du médicament. Parfois, plusieurs principes actifs sont associés (exemple : Spiradent[®] ; ce dernier contient la spiramicine et le diclofenac Na). Toute autre substance ajoutée aux principes actifs s'appelle **excipient**, (substances non actives qui permettent la préparation et l'administration du médicament).

Chaque principe actif possède une **dénomination commune internationale (DCI)** qui lui est attribuée par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Cette dénomination comporte presque toujours un préfixe qui est en rapport avec la structure moléculaire, et un suffixe qui permet d'identifier la classe de médicament (ex : Benzodiazépine).

Le principe actif possède aussi un nom chimique : condensé ou détaillé. Ce dernier est attribué en respectant les règles de la nomenclature IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry).

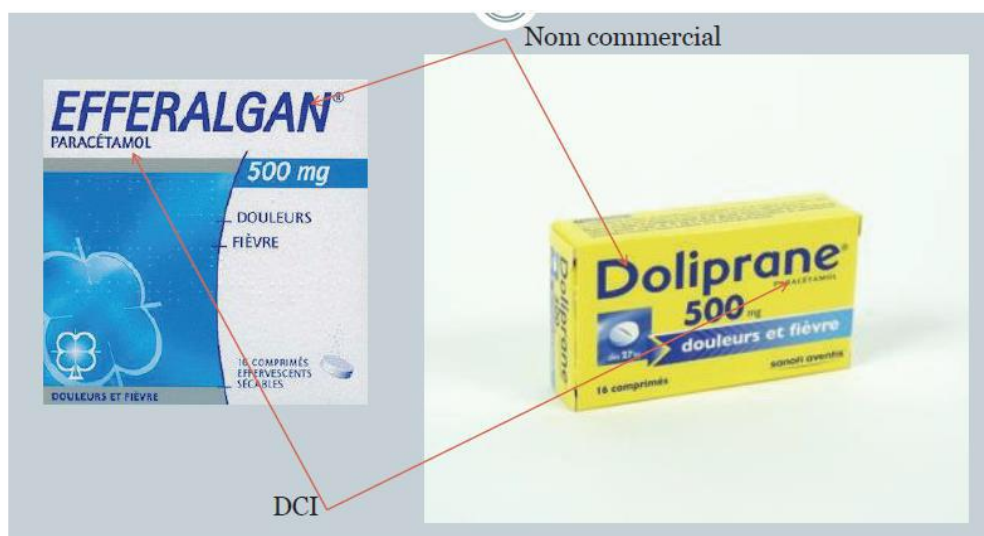
Exemple :

Noms commerciaux : Aspégic, Aspirine UPSA, ACÉTYLSALICYLIQUE
Aspirine du Rhône, Aspro, Kardegic, Aspirine pH8, Aspirine, Aspirisucré, Catalgine, Claragine, Cardiosolupsan...

DCI : paracétamol

Nom chimique condensé : Acide acetylsalicylique

Nom chimique détaillé : acide 2-acétyloxybenzoïque



1.5.1. Les principes actifs (PA)

Le principe actif est la molécule entrant dans la composition d'un médicament et lui conférant ses propriétés thérapeutiques. Un médicament contient un ou plusieurs principes actifs incorporés dans la formulation avec des excipients. Le principe actif peut exister sous plusieurs formes cristallines ou sous la forme de dérivés tels que sels, hydrates... Le choix se fait en fonction du mode d'administration et de considérations de stabilité, de solubilité et de biodisponibilité

1.5.2. Les excipients (EX)

L'excipient est une substance dénuée de toute activité pharmacologique mais nécessaire à la mise en forme du produit. ex : diluants, liant, lubrifiant, conservateurs, agents de pelliculage...

- Diluant : permet d'atteindre la taille et le volume (ex : lactose, amidon de maïs)
- Liant : permet de lier les particules de poudre entre elles (ex : gommes végétales)
- Lubrifiant : fluidité au grain
- Conservateurs : d'assurer la conservation

Le choix judicieux d'excipients aux caractères bien définis permet de régler la vitesse de libération du principe actif. Le choix est basé sur l'inertie chimique, l'innocuité et leur influence sur la biodisponibilité... Pour un maximum de garanties, le choix est orienté vers les produits de composition chimique connue et fixe (propriétés physiques et mécaniques) avec des taux d'impuretés admissibles.

Les caractéristiques recherchées : fluidité, compressibilité, pouvoir glissant, pouvoir anti-adhérent, etc.

L'excipient doit présenter trois critères

- Inerte vis-à-vis des PA(s),
- Inerte vis-à-vis des matériaux de conditionnements,
- Inerte vis-à-vis de l'organisme.

Exemples : Eau, amidon, silice, glycine, arôme mandarine, bicarbonate de sodium, acide citrique...

✓ **Rôle des excipients :** Les excipients permettent de :

- Présenter le médicament sous une forme adaptée pour la voie d'administration souhaitée : (comprimé, solution buvable, gélules, suppositoire...),
- Modifier le goût et l'odeur du médicament,

- Moduler la vitesse de libération du principe actif vers l'organisme,
- Améliorer la conservation du médicament,

I.5.3. Le conditionnement

Les articles de conditionnement jouent plusieurs rôles dans la mise au point d'un médicament. On distingue trois types :

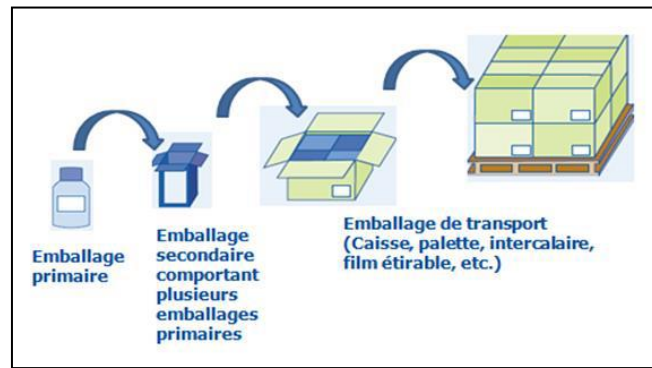
- **Les articles primaires** : qui ont un contact avec le médicament. Il est important que les matériaux retenus pour l'emballage primaire présentent :
 - Une bonne inertie chimique,
 - Une perméabilité appropriée,
 - Une neutralité satisfaisante (goût). Exemples : Blister, pilulier, flacons, sachet...



- **Les articles secondaires** : sont ceux qui n'ont pas de contact avec le médicament, ils sont généralement fabriqués à base de carton, ils contiennent à l'intérieur : Le conditionnement primaire et la notice, et à l'extérieur la vignette.



- **Le conditionnement tertiaire** : est généralement en carton ou en matière plastique, il contient plusieurs unités de médicament.



I.6. Activité et toxicité des médicaments

La pharmacologie s'intéresse à l'effet des médicaments et particulièrement à caractériser les relations entre dose de médicament et effet. **La pharmacocinétique** étudie le devenir du médicament dans l'organisme et quantifie les relations dose - concentration. **La pharmacodynamie** étudie l'effet des médicaments et quantifie les relations concentration – effet in vitro.

Pour le prescripteur, la connaissance du mécanisme d'action des médicaments est nécessaire pour :

- choisir le médicament adéquat dans une situation clinique donnée ;
- choisir la dose de médicament à administrer ;
- et en cas d'inefficacité thérapeutique, d'effet indésirable ou d'interaction médicamenteuse : comprendre les mécanismes en cause pour pouvoir adapter le traitement.

I.6.1. Pharmacodynamie

C'est l'étude des effets et actions du médicament sur l'organisme.

a) Mode d'action des médicaments

1. Substitutif : le médicament dans ce cas a un rôle d'emplacement car : défaut de synthèse, défaut d'apport ou défaut physiologique.

2. Médicaments agonistes : Agissent en se fixant sur le même récepteur qu'un ligand endogène pour minimiser ses effets. Il y a des agonistes pleins et des agonistes partiels.

3. Médicaments antagonistes

Agissent en bloquant la fixation d'un ligand endogène sur les récepteurs pour inhiber les effets.

Antagonistes compétitifs = ligand et médicament sur le même récepteur

Antagonistes non compétitifs = sites différents

4. Médicament modulateur allostérique : Augmente ou diminue la fixation d'un ligand endogène sur les récepteurs pour moduler ses effets.

5. Médicaments à cible enzymatique : Agissent en interférant avec une réaction enzymatique. C'est le cas de l'aspirine, qui agit par inhibition de la cyclooxygénase et qui a un effet anti-inflammatoire et antiagrégant plaquettaire.

b) Cibles des médicaments

1. Récepteurs enzyme : Enzymes = cible de médicaments qui vont augmenter ou diminuer l'activité de l'enzyme.

2. Canaux ioniques : Les canaux ioniques sont des protéines de transport qui peuvent être activées ou désactivées par les médicaments.

3. Récepteurs nucléaires : Les médicaments ont des effets nucléaires : modification de la synthèse d'ADN, d'ARN messager, modification des protéines. Les cibles peuvent être des micro-organismes (c'est le cas des antibiotiques et des antiviraux) ou des cellules malignes (c'est le cas des anticancéreux).

4. Cibles moléculaires non localisées : Sur les cellules, Interactions *physico-chimique*. Le médicament peut, par exemple, agir par alcalinisation, acidification ou effet osmotique. Les anti-acides agissent localement pour diminuer l'acidité gastrique.

5. Autres : Virus, champignons, bactéries, parasites.

I.6.2. Effet indésirable

-Selon l'OMS : L'EIM est une réaction nocive et non voulue faisant suite à l'utilisation d'un produit de santé, se produisant aux doses normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique.

a) Balance Bénéfice / Risque

La constatation d'effets indésirables peut conduire à retirer un médicament du marché, si le risque est fréquent ou grave comparé à l'effet bénéfique attendu ou à la disponibilité d'autres traitements équivalents mieux supportés.

C'est la notion de **balance bénéfice/risque**, qui évalue l'importance respective des avantages et inconvénients du médicament en question, et d'autres traitements éventuels.

Les fabricants ont obligation de mentionner dans le RCP (Résumés des Caractéristiques du Produit) tous les faits notés pendant les expérimentations quelles que soient leurs fréquences d'apparitions. Les professionnels de la santé (médecin, pharmacien, vétérinaire, infirmier) doivent rapporter les effets indésirables qu'ils observent durant leur pratique quotidienne à un Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV).

b) Fréquence des EI

Les effets indésirables des médicaments (EIM) constituent le motif d'admission de 3,2 % des hospitalisations

c) Les différentes toxicités

Ensemble des manifestations toxiques, indésirables, consécutives à l'administration d'un médicament.

Toxicité aiguë : rapide, voir immédiate, après une prise unique ou à court terme après plusieurs prises rapprochées.

Toxicité chronique : à retardement après administration répétée et prolongée d'un médicament

Risque tératogène : risque de malformations chez le fœtus après administration de certains médicaments dits tératogènes chez la femme enceinte.

Période la plus critique : 3 premiers mois de grossesse.

Risque mutagène : modification de caractères génétiques sous l'influence de médicaments.

Risque cancérigène : possibilité de favoriser ou d'accélérer le développement d'un cancer

d) Pathologies iatrogènes les plus fréquentes

Les EIM peuvent se manifester au niveau de tous les organes :

- peau (urticaire, oedème de Quincke, syndrome de Lyell,...),
- système nerveux (sommolence, syndrome extrapyramidal, encéphalopathie,...),
- sang (leucopénie, thrombopénie,...),
- système cardio-vasculaire (hypotension, trouble du rythme,...),
- le foie (hépatites,...), le tube digestif (diarrhée, ulcère duodénal, gastrite,...), etc.... Ils sont le plus souvent très différents de la pathologie traitée par les médicaments en cause

e) Facteurs favorisant les EIM

- liés à l'individu :
 - ✧ âge : sensibilité accrue aux deux extrêmes de la vie
 - ✧ génétique : déficits (en G-6PPD, en cholinestérases, porphyrie,...) ou variations (acétylation et isoniazide)
 - ✧ terrain particulier (Maladie de Widal et AINS)
 - ✧ pathologie associée : rénale, hépatique,...
- liés au médicament :
 - ✧ caractéristiques physico-chimiques (liposolubilité et passage SNC)
 - ✧ formulation (allergie secondaire aux excipients, colorants,...)
 - ✧ conservation (altération des tétracyclines et toxicité rénale)
 - ✧ modalité d'administration (intraveineuse trop rapide)
- liés à la prescription ou au mésusage

I.7. Devenir des principes actifs dans l'organisme**I.7.1. Système ADME**

C'est l'étude de l'évolution dans le temps des concentrations des médicaments dans les liquides biologiques...Entre l'administration d'un médicament et son action sur le récepteur de l'organe cible permettant d'obtenir la réponse pharmacologique recherchée, survient un certain nombre d'événements regroupés sous le terme de pharmacocinétique.

Classiquement, la pharmacocinétique d'un médicament est composée en quatre étapes :
Résorption – Distribution – Biotransformation (ou métabolisme) – élimination

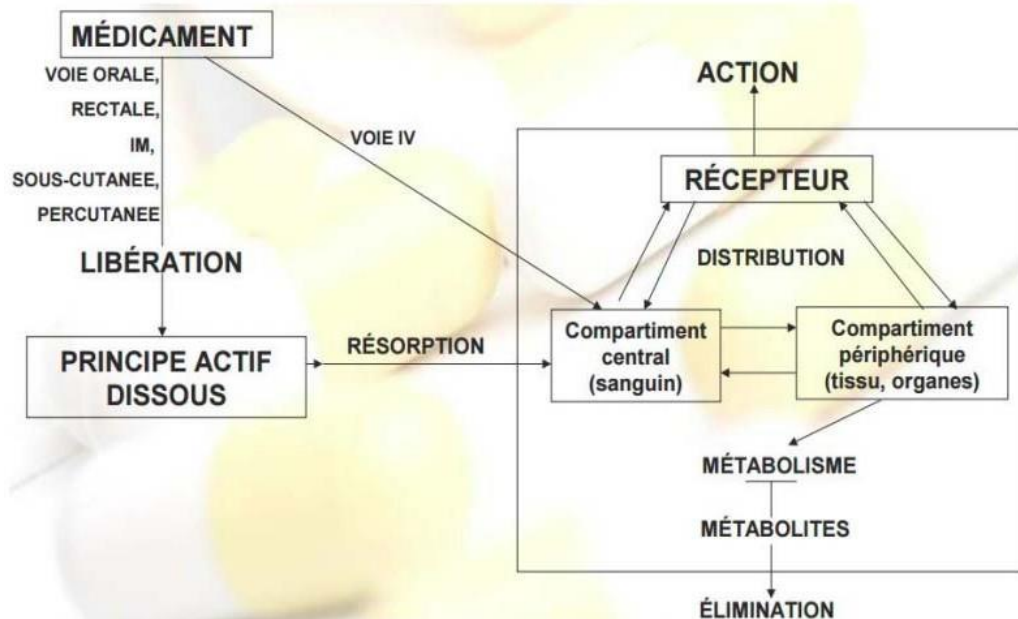


Figure I. : Représentation schématique de l'ADME

a) Absorption (La résorption)

Est le passage d'un médicament dans la circulation générale à partir de son lieu d'administration.

b) Distribution

- Étape correspondant à la diffusion du médicament dans l'organisme au niveau plasmatique et tissulaire.

c) Métabolisme (Biotransformation)

- Un médicament sera d'autant plus facilement éliminé par l'organisme (par le rein essentiellement) qu'il sera plus hydrosoluble.
- Les biotransformations sont réalisées grâce à des processus enzymatiques.
- Le foie, en raison de sa vascularisation et de sa richesse en enzymes, joue un rôle primordial, bien que d'autres organes ou tissus (tube digestif, poumons, reins...) contribuent aussi, de façon moins importante, au métabolisme des médicaments.
- Les médicaments biotransformés par l'organisme sont appelés métabolites.
- Ces métabolites correspondent à des transformations chimiques (oxydation, réduction, hydrolyse...) des principes actifs ou à des réactions de conjugaison (glucuroconjugaison), aboutissant à des composés plus polaire et plus hydrosolubles.

- Les métabolites ne présentent généralement plus de propriétés pharmacologiques ; on parle de métabolites inactifs.
- Pour certains médicaments appelés bioprécurseurs, le métabolisme aboutit à un métabolite actif dont l'activité est similaire (exemple : oxazépam, métabolite du diazépam) voire supérieur (canrénone, métabolite de la spironolactone) à celle du produit administré.
- Dans certains cas, le métabolisme peut entraîner la formation de métabolites toxiques (acétylisoniazide, métabolite hépatotoxique de l'isoniazide [antituberculeux])

d) Élimination

- L'élimination (ou excrétion) des médicaments et de leur métabolite est assurée par diverses voies dont la plus importante est la voie urinaire, les autres voies étant la voie biliaire et la voie pulmonaire.

Élimination rénale

- L'élimination des médicaments par le rein est le résultat de phénomènes complexes au niveau du néphron, unité fonctionnelle du rein

Élimination biliaire

- Après passage hépatique, la fraction du médicament non métabolisé peut retourner dans la circulation générale ou être excrétée par la bile. Il peut exister dans ce dernier cas un cycle entéro-hépatique : le médicament excrété dans la bile arrive dans l'intestin et peut être à nouveau être absorbé, repasser dans le sang et revenir au foie
- La voie d'élimination biliaire est généralement une voie accessoire (certains médicaments ont cependant une élimination biliaire prédominante), mais qui peut devenir prépondérante si la voie principale d'élimination (rénale) est défaillante.