

"CLUB DU TEMPS LIBRE"

Mardi 16 Novembre 1982

Du bon usage des médicaments

Le mardi 16 novembre, le docteur DALAYEUN a prononcé une conférence sur "le bon usage des médicaments", devant une nombreuse assistance.

Le docteur DALAYEUN est professeur agrégé de thérapeutique et de médecine interne. Il a exercé à la faculté de médecine de Poitiers, puis de Paris Ouest. Il exerce actuellement à l'hôpital Suisse de Paris à Issy les Moulineaux ; il a été attaché à divers hôpitaux, dont Saint Antoine et Raymond Poincaré.

DU BON USAGE DES MEDICAMENTS, MAIS PAR QUI ?

- par les médecins qui sont les prescripteurs du médicament et qui doivent le manier le mieux possible

- par les malades ou plutôt par les citoyens (car ils ne sont pas toujours aussi malades qu'ils le pensent), ce qui pose le grave problème de l'auto-médication, c'est à dire de la médication des malades par eux-mêmes sans avoir au préalable consulté un médecin

- par la société tout entière qui doit en surveiller l'usage par l'intermédiaire des ministères de tutelle et en particulier du ministère de la santé qui représentent le gouvernement.

L'ACTIF.-

Sur le plan purement médical, il faut admettre en premier lieu que la thérapeutique médicamenteuse a transformé la vie médicale et a amené une véritable révolution dans de nombreux domaines.

Donnons un exemple : infection grave à streptocoques :

Le professeur Lemierre exerçait à l'hôpital Claude Bernard ; il étudiait tous les produits qu'on lui amenait, jusqu'au jour où on lui amena un nouveau médicament, qu'il distribua aux malades atteints d'infections graves à streptocoques (scarlatine, rhumatisme).

Il n'en attendait guère d'effet ; il traita une rangée de malades sur 2. Dans les 48 heures qui suivirent, la température des malades traités chuta à 37°.

Ce produit était le premier sulfamide (Rubiazol) qui a permis les premiers succès spectaculaires contre les affections microbiennes.

Autre aventure ; celle des antibiotiques, après la découverte en 1942 de la pénicilline par A. Fleming, commença.

La streptomycine, le Rimifon et enfin la Rifamycine qui guérit la tuberculose en quelques semaines ou mois. Avant il n'y avait rien.

Les produits de l'anesthésie et de la réanimation permettent des interventions très longues et audacieuses.

Les médicaments contre les maladies parasitaires et tropicales depuis la quinine découverte en 1820 par deux français Pelletier et Caventou jusqu'aux produits actuels permettant de guérir complètement, s'ils sont bien utilisés, des maladies telles que la bilharziose, la syphilis, la lèpre, les fièvres typhoïdes, l'amibiase.

Malheureusement, ces médicaments ne parviennent pas à tous les gens qui en ont besoin.

Enfin, les médicaments du cancer, ou plutôt des cancers au sens le plus large. Des succès remarquables ont été obtenus paradoxalement dans les variétés les plus sévères touchant le sang (leucémies aiguës, maladie de Hodgkin). En effet, plus de 50% sont guéris ; toutefois les résultats sont beaucoup moins probants pour les tumeurs solides des parenchymes. Cependant les centres de recherche dans le monde entier (le monde de la recherche médicamenteuse authentique ne groupe que quelques pays et pas toujours les plus grands) poursuivent leurs essais. Il ne fait aucun doute que peu à peu on guérira médicalement la plupart des cancers, ôtant ainsi aux chirurgiens et aux radiothérapeutes un nombre important de malades.

Tel est, brièvement brossé, un aperçu de l'actif du médicament mais le passif existe et il est malheureusement assez lourd.

C'est parfois la rançon imprévue du succès :

Des ingénieurs et techniciens blancs, qui travaillaient pour le canal de Panama, étaient massivement décimés par le paludisme. On leur a donc distribué de la quinine ainsi qu'aux ouvriers noirs ne sachant pas qu'ils étaient résistants au paludisme mais hypersensibles à la quinine.

Aussi, après la distribution de quinine sont apparues des hémolyses aiguës chez les ouvriers noirs.

Parfois c'est le manque d'études préalables approfondies.

Deux exemples ont fait réviser le code des essais médicaux :

. Un neurosédatif banal combattant l'angoisse et les nausées a été mis sur le marché. Les femmes enceintes sont facilement atteintes par ces troubles. Beaucoup ont donc pris ce produit (thalidomide). Ils déclenchaient dans les premières semaines de la grossesse de graves anomalies du fœtus (les enfants naissaient sans membres car le produit traversait la barrière placentaire).

Depuis ce drame des essais systématiques ont été imposés à tous les médicaments, sur des femelles animales gestantes qui sont sacrifiées à des stades variés de la grossesse.

. Un pharmacien avait trouvé un vermifuge banal aux sels d'étain. Pour raffiner son produit il y ajouta de la vitamine B6. Les premiers essais furent concluants. Le produit fut diffusé dans le monde francophone en Afrique et aux Antilles. Dans ces pays il fut stocké dans des conditions de chaleur et d'humidité élevées. Un mécanisme chimique qui n'avait pas été prévu se déclencha alors.

Il y eut formation d'étain tétra-éthyl, puissamment absorbé par le tube digestif et qui atteint le système nerveux déclenchant ainsi d'effroyables paralysies.

Examinons le sort d'un médicament dans l'organisme.

a.- Absorption

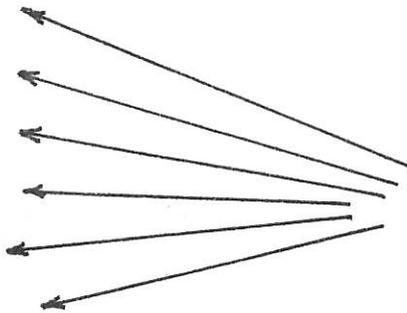
b.- Diffusion

c.- Réception

d.- Action

e.- Dégradation

f.- Elimination



Associations :

- pathologiques,
- psychologiques,
- nutritionnelles,
- médicamenteuses.

a.- Déjà au niveau de l'absorption, des anomalies peuvent exister, en fonction :

- du moment de la prise médicamenteuse par rapport aux repas :
l'absorption est maximale le matin ou le midi avant le repas,
l'absorption est faible pendant ou après les repas et le soir.
- de la qualité des sécrétions et des muqueuses digestives. Une hyperacidité peut par exemple diminuer l'action d'un médicament. L'huile de paraffine gêne l'absorption.

b.- Le stade de diffusion est capital car le médicament est intimement lié à une protéine de transport.

La partie liée est inactive ; seule la partie libre ou libérée est active.

On comprend donc que :

- plus la protéine de transport est en faible quantité, (sujet âgé), plus le médicament est actif.
- certains médicaments, ayant une très forte affinité pour la protéine de transport, déplacent ceux qui y sont déjà fixés pouvant provoquer de graves interférences médicamenteuses. C'est ainsi que les anti-inflammatoires déplacent l'anticoagulant dans la circulation. On assiste donc chez les personnes prenant des anti-inflammatoires et des anticoagulants à une baisse du taux de prothrombine et à un accident hémorragique.

On doit se montrer extrêmement prudent sur les multiplicités des prises médicamenteuses car il n'est pas du tout sûr que l'on obtienne le résultat souhaité.

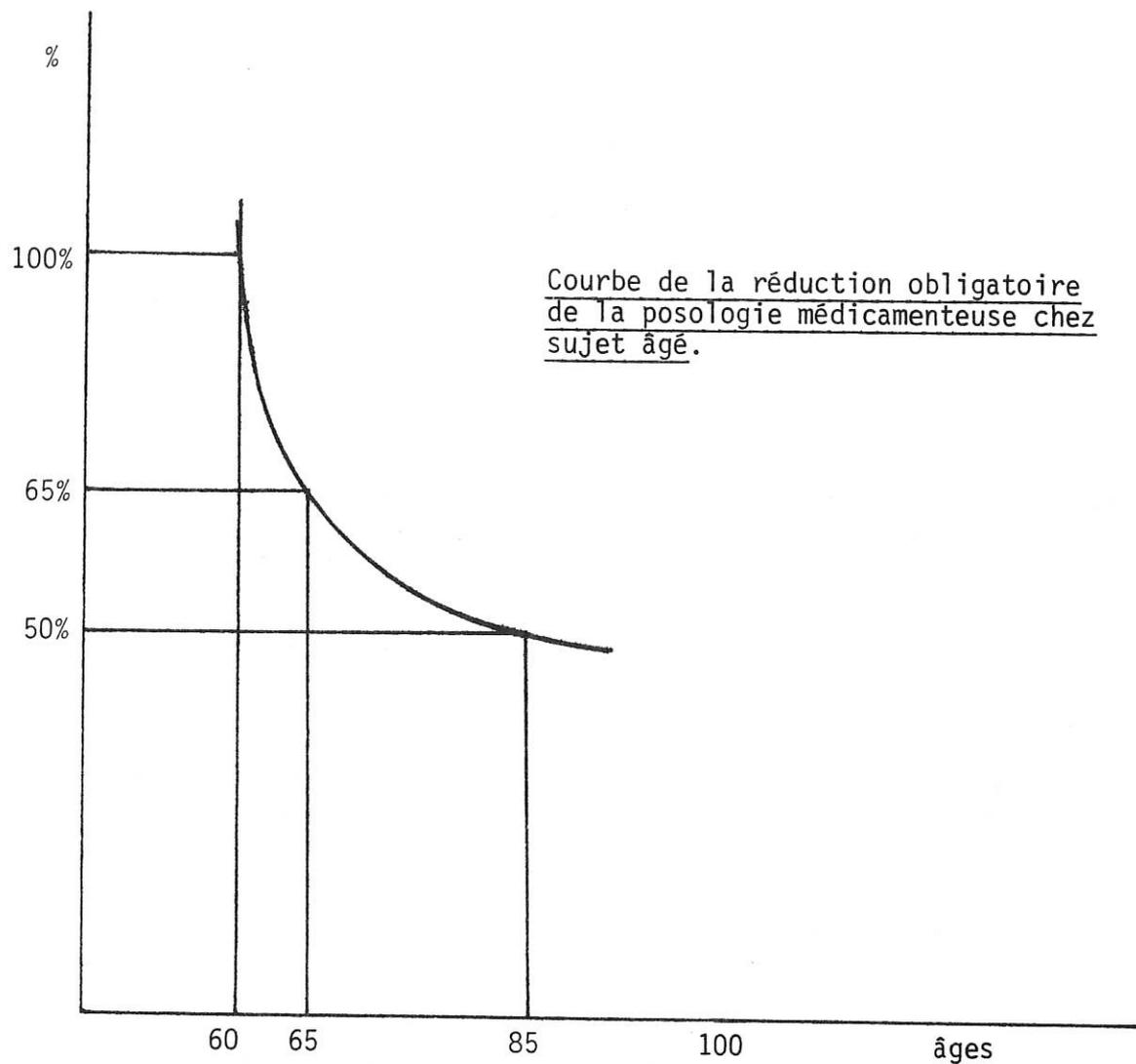
- c.- La réceptivité médicamenteuse semble diminuer avec l'âge.
- e.- La dégradation se fait le plus souvent par voie hépatique. Donc toute altération des fonctions hépatiques retarde la dégradation des médicaments et majore leurs effets. Certains médicaments peuvent au contraire accélérer la dégradation des autres par induction : le gardénal et autres barbituriques peuvent par exemple annihiler l'effet de la pilule.
- f.- L'élimination rénale répond au même critère et provoque le même phénomène : si insuffisance rénale, augmentation de l'action du médicament.

Le sujet âgé a tendance à avoir une majoration des effets médicamenteux due à une baisse des protéines de transport, une légère baisse de la dégradation hépatique, une forte diminution de l'élimination rénale. Il faut donc diminuer les doses.

Jusqu'à 50 ans la dose normale prescrite peut être administrée. A partir de 60 ans jusqu'à 65 ans, on doit commencer à la diminuer. A 65 ans la dose à conseiller n'est plus que de 65%. A 85 ans, elle doit être réduite de moitié.

On peut élucider quelques accidents thérapeutiques :

- le non respect de la dose en fonction de l'âge,
- l'association médicamenteuse complexe et mal étudiée, qui va aboutir à une majoration des risques très supérieure à une simple addition des effets toxiques (phénomène de sommation).
- l'atteinte méconnue d'un viscère essentiel dans le métabolisme du médicament tel le rein ou le foie, ce qui va complètement modifier l'effet thérapeutique.



- la prescription illisible et imprécise sur l'ordonnance.
En principe, le pharmacien est là pour assurer la correction des anomalies les plus criantes.

- l'absence de surveillance médicale correcte durant le traitement.

Parfois enfin l'accident thérapeutique survient en dépit de toutes les précautions, d'une prescription correcte, bien observée et convenablement surveillée.

Comment faire pour réduire le nombre de ces accidents ? (1 malade sur 10 dans les services de médecine générale).

Il faut conjuguer et multiplier les précautions.

A.- Tout d'abord au niveau de la création du médicament.

- Des études très systématisées doivent être menées à bien, en bon ordre selon des sigles internationaux,

G.L.P. Good Laboratory Practise et
G.M.P. Good Manufacturing Practise

élaborés par le comité du médicament de la C.E.E. à Bruxelles (voir tableau 1).

- Les essais sur l'homme, qui terminent l'étude, posent d'emblée un problème très grave : celui de l'éthique.

"Les essais chimiques sur l'homme sont moralement nécessaires et nécessairement immoraux". (J. Bernard).

Sans doute serait-il utile qu'il existe un comité d'éthique intervenant préalablement au début des essais sur l'homme pour dire si ces essais ont un intérêt potentiel suffisant pour les justifier.

En ce qui concerne l'homme sain, dont l'étude est indispensable en pharmacologie avant de passer à l'homme malade, la législation française en interdit purement et simplement la possibilité.

Les laboratoires français sont donc contraints à faire ces études à l'étranger (Angleterre, Amérique du Sud) pour transgresser la loi.

En ce qui concerne l'homme malade, après avoir obtenu son "autorisation éclairée", la prudence la plus extrême s'impose selon le tableau suivant (cf tableau 2)

- Vient enfin la phase finale dite "d'autorisation de mise sur le marché" : un organisme national issu du ministère de la santé contrôle soigneusement le dossier (devenu énorme en fonction de tous les essais précédents).

Cette étude comporte 4 grandes rubriques : analytique, pharmacologique, toxicologique et clinique.

Cet organisme accepte ou refuse la commercialisation du produit.

Aux Etats-Unis, la toute puissante Food and Drug Administration (F.D.A.) joue un rôle identique.

Actuellement on cherche à légaliser un organisme analogue issu de la C.E.E. et qui donnerait une autorisation valable pour tout le Marché Commun.

- Une fois autorisé à être vendu, le médicament fait encore l'objet d'une surveillance étroite par de nombreuses commissions (voir tableau 3).

DIAGRAMME CHRONOLOGIQUE THEORIQUE
D'OPERATIONS DE DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT
(EXTRAIT LIMITE AUX 9 PREMIERS MOIS)
PRODUIT N° X

ETUDES	Mois ▶	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Synthèse chimique										
Projets techniques et procédés										
Synthèse impuretés										
Synthèse métabolites										
Préparation produit réf. analyt.										
Synthèse radiomolécule										
Contrôle principe actif										
Impuretés : recherche/identification										
Stabilité principe actif										
Analyse produit référence										
Analyse impuretés										
Analyse métabolites										
Analyse étalon										
1ère étude galénique										
Lot pour toxicologie										
Lot pour pharm. clin.										
Etudes préliminaires galéniques										
Stabilité formule										
Contrôle méthodes/étalons										
Pharmacologie spécifique										
Pharmacologie générale										
Impuretés : pharm./toxico.										
Pharmacinétique animale										
Métabolisme animal										
Toxicité aiguë										
Toxicité sub-aiguë										
Carcinogénicité										
Mutagénicité										
Tératologie										
Fertilité										
Etudes péri/post-natales										
Tolérance animale										
Autres études toxicologiques										
Dossier pharmacol. an.										
Cinétique métab. homme										
Pharmacol. clinique										
Etudes cliniques										
Tolér. clinique long terme										
Pharmacol. clinique internationale										

TABLEAU N°1

TABLEAU N° 2

LES PHASES DE L'ETUDE CLINIQUE D'UN MEDICAMENT

Phase I : Définition de la dose la plus faible entraînant un effet pharmacodynamique.

- première administration à l'homme.
 - . progressive, prudente de doses uniques espacées.
 - . contrôles biologiques et cliniques rigoureux.
 - . nombre restreint de sujets.
- essais sur volontaires sains (problèmes juridiques en France).
- étude pharmacocinétique.
 - . biodisponibilité, absorption taux sériques, diffusion, élimination.
- étude métabolique.
- orientation des études de Phase II.

Phase II : Evaluation de l'intérêt thérapeutique probable du produit.

- administration limitée dans le temps.
- essais comparatifs contre placebo (*) et/ou substance de référence.
 - . petits groupes homogènes de malades.

Phase III : Confirmation de l'activité.

- évaluation comparative : essais contrôlés.
 - . administration prolongée permettant une évaluation de tolérance à moyen et à long terme,
 - . étude des interactions médicamenteuses,
 - . groupes de malades plus variés et plus importants.

(*) Certains malades reçoivent le médicament à étudier, d'autres un "faux" médicament (eau ...) pour éviter toute influence psychologique.

TABLEAU N° 3

LES COMMISSIONS TRAITANT DU MEDICAMENT

(Etat en Janvier 1981)

A.- Commission d'autorisation du médicament.

. la politique d'autorisation de la mise sur le marché des médicaments nouveaux est fondée sur :

- le recours aux données scientifiques disponibles,
- la rigueur scientifique,
- le dossier "vérité".

421 dossiers examinés de septembre 1978 à septembre 1979,
246 autorisations octroyées de septembre 1979 à septembre 1980.

Réunions bimensuelles.

B.- Commission de contrôle de la publicité.

. Examen de l'objectivité de l'information de la publicité médicale, des conditionnements, des médicaments "grand public", et des produits non médicamenteux bénéfiques pour la santé (alimentaires et diététiques).

La mise en place récente d'un contrôle a posteriori en matière d'information médicale est susceptible de modifier ses attributions (réunions mensuelles).

C.- Commission de pharmacovigilance.

. Examens de tous les accidents ou incidents liés à l'emploi des produits pharmaceutiques.

. Une commission de toxicopharmacovigilance sera chargée de coordonner les activités de la commission de pharmacovigilance et de toxicovigilance encore en voie d'organisation.

L'organisation de la pharmacovigilance comprend outre la commission :

- des centres de pharmacovigilance hospitalière des C.H.U. (évaluation de la validité et vérification de l'information).
- un centre national de la pharmacovigilance (rassemblement et centralisation des effets indésirables).

Réunions bimestrielles.

D.- Commission des dictionnaires de spécialités pharmaceutiques.

- . Revue des textes destinés au corps médical et pharmaceutique en vue d'une information aussi rigoureuse et objective que possible, mentionnant en particulier l'activité thérapeutique en fonction des critères actuellement en vigueur, les effets indésirables et les risques potentiels, les contre indications et les précautions d'emploi.

Le niveau d'efficacité thérapeutique des spécialités pharmaceutiques est évalué à 3 niveaux :

- produits d'efficacité connue et/ou démontrée
- produits possédant une activité pharmacologique reconnue mais n'ayant pas fait l'objet d'essais cliniques contrôlés.
- produits dont l'activité reste à définir bien que leur utilisation corresponde à des habitudes de prescription.

Réunions : fréquence variable.

E.- Commission nationale de la pharmacopée.

- . Etablir et réviser les spécifications et les méthodes officielles, scientifiques et réglementaires, assurant l'uniformité de nature, de qualité, de composition et de concentration des médicaments.
- . Mise à jour du formulaire national.
- . Vérification de la pharmacopée européenne.

Réunions hebdomadaires.

F.- Commission interministérielle des stupéfiants.

- . Révision et réglementation des substances donnant lieu à toxicomanies ou abus toxicomaniques.

Réunions : fréquence variable.

G.- Commission de la transparence.

- . Situer un médicament par rapport à ceux destinés à la même indication afin de juger s'il apporte une innovation, une plus grande efficacité, une meilleure tolérance, un prix de traitement journalier plus favorable.
- . Etudier les problèmes généraux à la demande de la direction de la pharmacie et du médicament.

Parmi ces dernières, insistons tout particulièrement sur la commission de pharmacovigilance. Comme nous l'avons vu à propos de quelques exemples cités précédemment, les accidents des médicaments peuvent ne pas avoir été découverts par les études préalables à la mise sur le marché, en dépit de toutes les précautions prises que nous venons d'analyser. C'est donc au médecin praticien et à l'hôpital de guetter constamment s'il survient une anomalie insolite et d'utiliser alors la fiche fournie par le conseil de l'ordre pour signaler ces constatations.

Ainsi, a-t-on pu découvrir, dans les années 70-75, l'encéphalopathie bismuthique : quelques malades présentaient des atteintes neurologiques très bizarres que personne ne comprenait (pertes de conscience, coma, secousses incessantes). Un médecin constata que 2 malades qui avaient ce symptôme étaient consommateurs de sulfate de bismuth. Il l'a signalé. On a donc dosé le bismuth dans le sang de ces malades. On a trouvé des bismuthémies très élevées (800 microgrammes). Le bismuth a été retiré de la vente en pharmacie.

Ainsi voit-on l'utilité de la surveillance, et l'importance du recyclage des médecins car les nouveaux médicaments sont nombreux chaque année. On admet qu'au bout de 10 ans, le savoir thérapeutique d'un médecin a diminué de 50% s'il ne s'est pas recyclé en permanence, d'où l'intérêt de la formation médicale continue.

B.- Elargissons le sujet, car au fond la prescription médicamenteuse n'est pas la première nécessité pour le médecin ; on peut même dire qu'elle ne doit pas l'être car sinon on risque d'aboutir très vite à l'équation pernicieuse : 1er symptôme : tel médicament, 2ème symptôme : tel autre médicament ...

Solution de facilité dont la conséquence est souvent dramatique : celle de ne pas faire le diagnostic réel de l'affection, c'est à dire de ne pas rechercher, donc de ne pas trouver la cause profonde de la maladie et finalement de la laisser évoluer, plus ou moins masquée, jusqu'à une phase irréversible.

Le seul vrai traitement est étiologique (causal).

Ce traitement est parfois médicamenteux mais peut être également chirurgical ou simplement hygiéno-diététique.

On peut voir dans des cas innombrables, des malades exhiber des ordonnances où s'imbriquent des médicaments destinés au cholestérol, à l'acide urique, à l'arthrose, au diabète, à l'hypertension, à la constipation ...

Or, ces malades ont manifestement un mode de vie parfaitement aberrant :

- Ils sont trop gros ou en tout cas ils ont une nutrition trop riche. Ils absorbent une nourriture trop raffinée perturbant le transit intestinal.

- Ils boivent trop de boissons alcoolisées (même les femmes !), véritable fléau de notre pays, aussi mal résolu à l'échelon collectif qu'individuel. Par contre ils ne boivent pas assez d'eau.
- Ils fument trop. Au-dessus de 10 cigarettes par jour, les risques de maladie grave croissent très rapidement.
- Ils ne font pas assez d'exercice physique et surtout ils le font de façon trop irrégulière et inadéquate à leurs possibilités et à leur âge.
- Ils mènent une vie beaucoup trop tendue nerveusement, où la nécessité d'une valorisation permanente devient obsessionnelle et aboutit à une détérioration rapide du système nerveux avec ses corollaires : anxiété et dépression. Il est vrai que la société ne fait pas grand chose pour améliorer cette tendance.
- Enfin, ils absorbent, plus ou moins au hasard, des produits médicamenteux de différentes provenances, dont ils sont persuadés qu'ils ne sauraient se passer.

Ce tableau est habituel. Il conditionne en grande partie une des causes principales des maladies et des décès en France actuellement : la maladie artérielle de surcharge avec toutes ses conséquences (cardiaques, cérébrales, rénales ...). Dans cette affection, la prescription fondamentale n'est pas médicamenteuse : c'est la correction, point par point, de manière hygiéno-diététique de tous les désordres cités précédemment.

Théoriquement, seuls les malades ayant supprimé tous les facteurs de risque et présentant encore des anomalies après 3 mois, sont susceptibles d'être soumis à un traitement médicamenteux.

On a rarement l'occasion de voir de tels cas.

Il n'est pas rare également de voir des sujets jeunes ou âgés faire appel au médecin car ils n'ont personne d'autre à qui ils veulent ou peuvent faire appel. Leur difficulté d'existence s'extériorise plus ou moins par des symptômes variés, véritables prétextes inconscients à la rencontre médicale.

La solution qui consiste à leur prescrire hâtivement un médicament est mauvaise et donnera des résultats hasardeux. Bien sûr il y a l'effet "placebo" : en effet, le simple fait d'absorber un produit d'allure médicamenteuse peut avoir un effet salutaire par le biais d'une action purement psychologique. Mais cela ne saurait suffire à éluder l'action psychothérapique du médecin qui s'exerce en réalité par l'intérêt qu'il doit porter à son patient et que ce dernier va parfaitement ressentir.

Lorsque la gravité d'une maladie oblige le médecin à utiliser de façon permanente un médicament relativement toxique (parce qu'il n'y a pas d'autres solutions), il peut contrôler autant de fois que nécessaire, le taux sanguin du médicament grâce à son do-

sage avec un spectrophotomètre de masse.

Actuellement une dizaine de médicaments sont ainsi contrôlables (Digitaline, Gardéna1, Lithium, Rimifon, Théophylline ...). Mais cette méthode coûteuse ne doit être réservée qu'à des cas particuliers bien sélectionnés.

En conclusion, Monsieur DALAYEUN a terminé son exposé par un certain nombre de conseils valables pour tous :

- 1.- Il ne faut pas croire que tout symptôme ou toute maladie possède un médicament miracle exclusif. Il faut donc accepter que l'on fasse un diagnostic approfondi suffisant pour établir un traitement cohérent où le médicament n'est qu'un élément parmi d'autres.
- 2.- Il ne faut pas multiplier les ordonnances provenant de plusieurs médecins, car on risque des interférences graves entre médicaments apparemment anodins. Il faut respecter les doses prescrites.
- 3.- Il ne faut pas pratiquer l'automédication même si l'on est persuadé de mieux se connaître que son médecin (laxatifs, somnifères ...).
- 4.- Il faut garder les médicaments dans leurs emballages d'origine avec la notice pour retrouver nombre de renseignements indispensables sur l'action, les associations déconseillées, les accidents possibles et la date de péremption. Tout médicament en vrac dans une pharmacie d'appartement doit être immédiatement éliminé en évitant de le jeter aux ordures ménagères.

Il faut garder les médicaments dans une armoire fermée à clefs ou située hors de portée des enfants.

Il faut avoir le n° de téléphone du centre anti-poison de sa ville (205.63.29 pour Garches).

Le très riche exposé du professeur DALAYEUN, à la fois clair et concret, a été suivi, on s'en doute, de nombreuses questions posées par des auditeurs que la conférence avait tout particulièrement intéressés.