

**UNIVERSITE LYON 1**  
**UFR LYON EST**  
**UE-4 INITIATION A LA**  
**CONNAISSANCE DU MEDICAMENT**

**Coordonnateurs :**

**Professeur Michel CUCHERAT**

**Professeur Raphaël TERREUX**

**[francois.gueyffier@univ-lyon1.fr](mailto:francois.gueyffier@univ-lyon1.fr)**

# Le médicament en France

- Des millions de patients (525€ par an / pers.)\*
- Des centaines de milliers de professionnels\*\*
  - Médecins 220 000
  - Pharmaciens 75 000
  - Sages-femmes 27 000
- Une industrie extrêmement puissante\*
  - 100 000 emplois directs
  - 291 000 emplois directs et indirects

\* LEEM \*\* ordres professionnels

Une  
expérience  
quasi  
universelle  
44% des  
Français  
prennent un  
médicament  
tous les jours...

## LES 30 SUBSTANCES ACTIVES LES PLUS VENDUES EN PHARMACIE (EN QUANTITÉ)

1	Paracétamol - Antalgique
2	Ibuprofène - Antalgique - Anti-inflammatoire
3	Codéine en association - Antalgique
4	Tramadol en association - Antalgique
5	Amoxicilline - Antibiotique
6	Colécalciférol (vitamine D3) - Vitamine D
7	Acétylsalicylique acide - Antithrombotique
8	Lévothyroxine sodique - Médicament de la thyroïde
9	Phloroglucinol - Antispasmodique
10	Paracétamol en association - Antalgique
11	Metformine - Antidiabétique
12	Diclofénac - Anti-inflammatoire
13	Esoméprazole - Anti-ulcéreux
14	Zolpidem - Hypnotique
15	Oméprazole - Anti-ulcéreux
16	Macrogol - Laxatif
17	Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme - Antibiotique
18	Alprazolam - Anxiolytique
19	Furosémide - Diurétique
20	Zopiclone - Hypnotique
21	Méthadone - Traitement substitutif des pharmacodépendances
22	Prednisolone - Anti-inflammatoire
23	Bisoprolol - Béta bloquant
24	Chlorhexidine en association - Antiseptique local
25	Larmes artificielles et autres préparations - Médicament ophtalmologique
26	Atorvastatine - Hypolipémiant
27	Lidocaïne/Prilocaine - Anesthésique local
28	Lévonorgestrel et éthinyloestradiol - Contraceptif hormonal
29	Paroxétine - Antidépresseur
30	Pantoprazole - Anti-ulcéreux

# Avec des bénéfices très bien documentés

- Deux qualités majeures pour les bénéfices :
  1. Un bon niveau de preuve
  2. Une quantité d'effet pertinente

# Avec des bénéfices très bien documentés

- Deux qualités majeures pour les bénéfices :

## **1. Un bon niveau de preuve**

- Cela nécessite de réduire le plus possible les facteurs de confusion (effet placebo, évolution spontanée vers la guérison, régression à la moyenne, etc.) et les causes d'erreurs systématiques
- Une méthodologie a été conçue, appliquée et reconnue par tous : **l'essai comparatif randomisé**
- Cette méthodologie est partie intégrante de la formation à la pharmacologie et à la lecture critique

# Avec des bénéfices très bien documentés

- Deux qualités majeures pour les bénéfices :
1. **Un bon niveau de preuve**
- Il vous faut apprendre à devenir un bon professionnel de santé par l'expérience
  - Votre expérience personnelle, comme patient, et comme médecin, est très précieuse. Mais elle peut être aussi très mauvaise conseillère, **car il y est impossible de maîtriser les facteurs de confusion**
  - L'apprentissage de l'esprit critique doit s'exercer vis-à-vis des influenceurs, et de sa propre expérience

# Facteur de confusion : effet placebo

Thomas KB, et al. BMJ 1987; 294: 1200-2.

- 200 patients, diverse symptoms, no diagnosis. Randomization to 4 groups :
- **Positive consultation** (firm diagnosis, good prognosis, treatment unnecessary / treatment will certainly make you better)
- Negative consultation (I cannot be certain what is the matter with you, and therefore I will give you no treatment / I am not sure the treatment I am going to give you will have an effect)
- Treatment = thiamine hydrochloride, 3 mg

# Facteur de confusion : effet placebo

Nombre de patients améliorés

	Positive consultation	Negative consultation	
Treated	32%	21%	53%
Not treated	32%	18%	50%
	64%	39%	

$p = 0.5$

$p = 0.001$

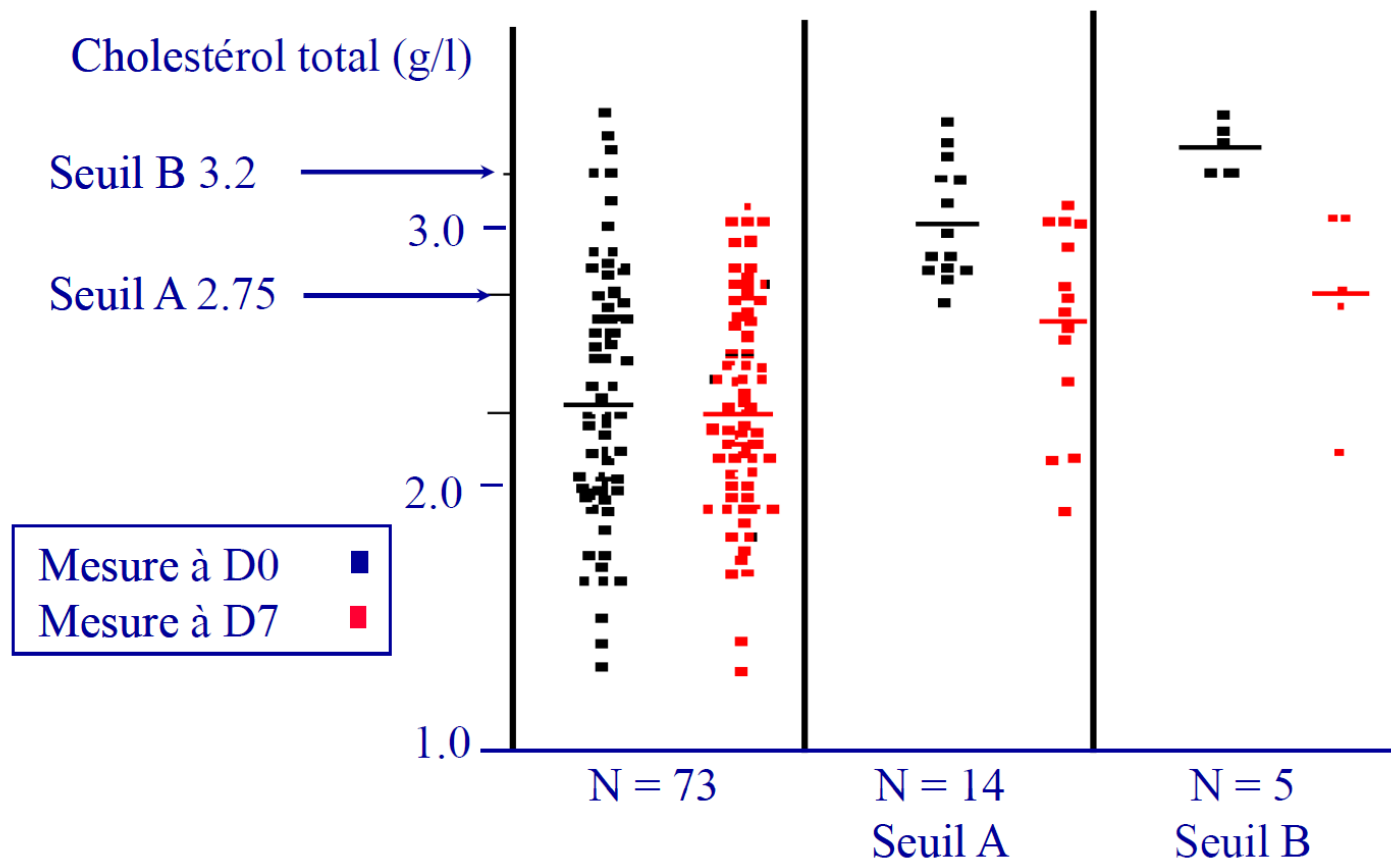


# Les trois facteurs de confusion systématiques dans l'évaluation des médicaments

1. Effet placebo
2. L'évolution spontanée de la situation
3. La régression à la moyenne
  - Définition : la sélection d'un groupe d'individus par des mesures supérieures à un seuil surestime en moyenne les valeurs des mesures, expliquant que la mesure suivante soit systématiquement inférieure, en moyenne, à la mesure de sélection

# Exemple de régression à la moyenne

Boissel JP et al. Eur J Clin Pharmacol 1980; 17: 227-230.



73 patients consécutifs post IDM, sans régime ni hypolipémiant

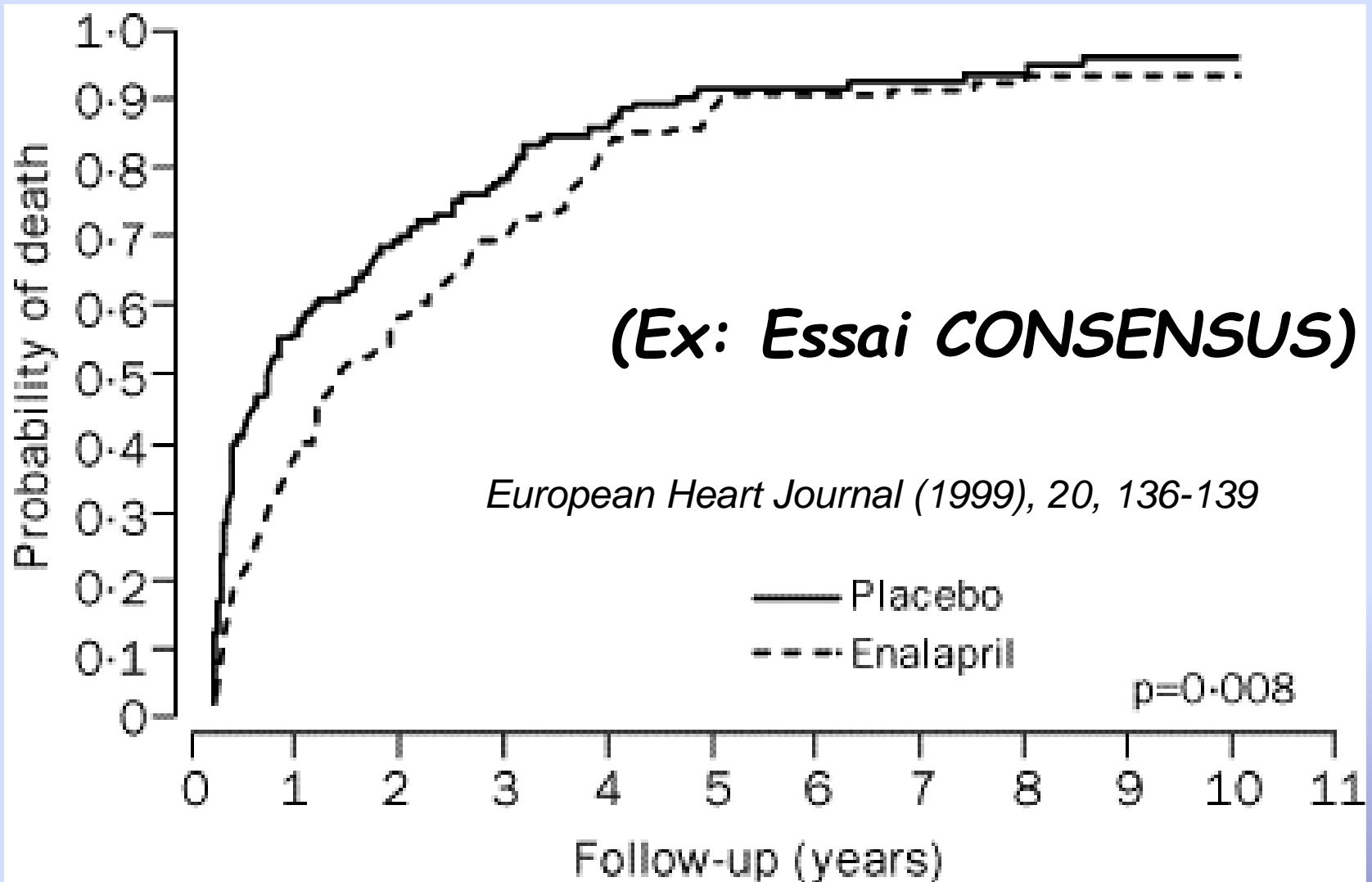
# Avec des bénéfices très bien documentés

- Deux qualités majeures pour les bénéfices :
  1. Un bon niveau de preuve
  - 2. Une quantité d'effet pertinente**
- Le calcul de la quantité d'effet peut être une différence de moyenne ou une différence de risque
- Le risque si on ne fait rien, spontané, observé dans le groupe contrôle ou non traité ( $R_{nt}$ )
- Le risque observé sous traitement ( $R_t$ )
- Le bénéfice absolu est  $R_{nt} - R_t$
- Le bénéfice relatif est  $(R_{nt} - R_t) / R_{nt} = 1 - R_t / R_{nt}$

# Exemples de bénéfice

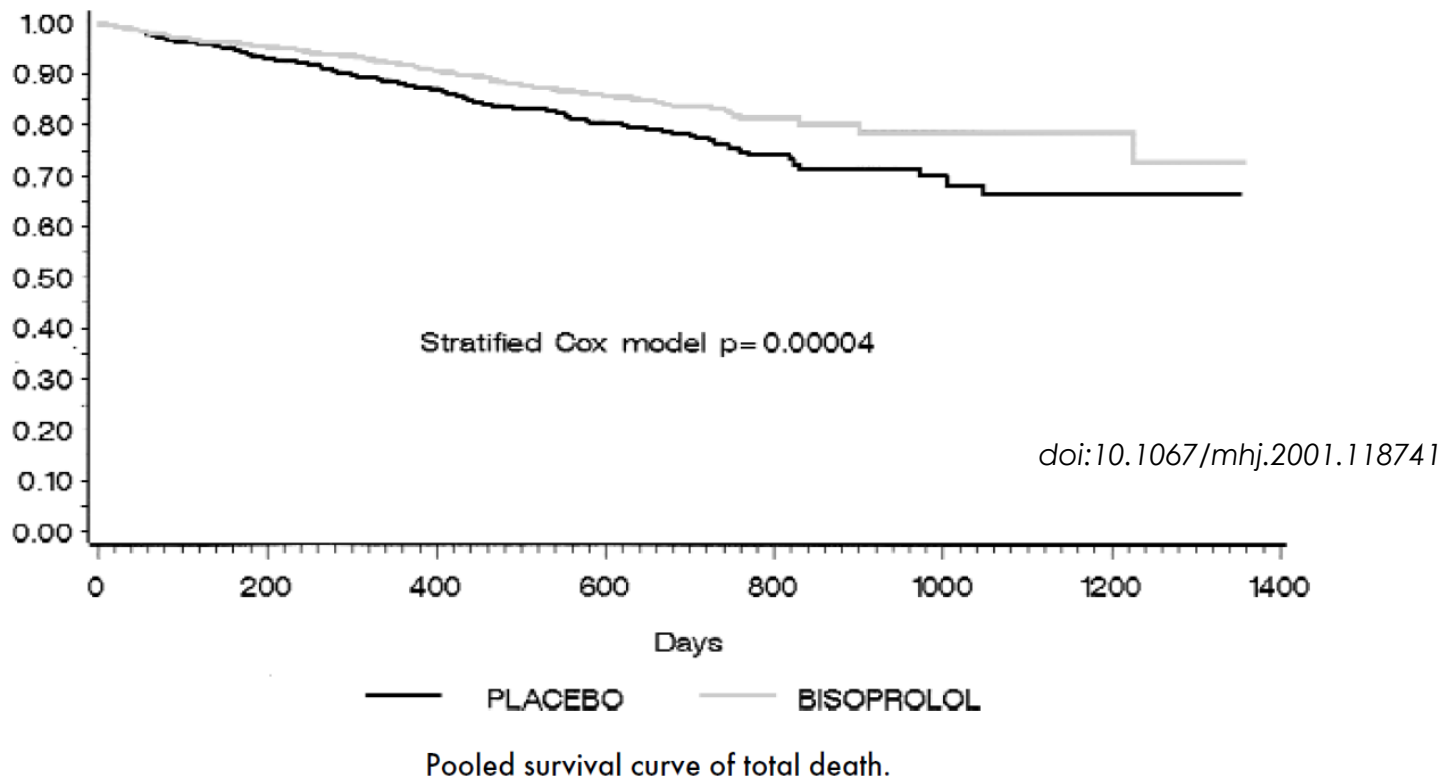
- Pour la douleur : *Gougain M; Therapie (2017) 72, 609-613*
  - différence de moyennes entre la réduction de la douleur sur une échelle analogique sous traitement et sous placebo : environ 2 points sur 10, 2h après la prise de paracétamol dans le mal de gorge
- Pour un risque d'accident :
  - Mortalité totale dans une maladie grave, l'insuffisance cardiaque avec altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche (c'est-à-dire de la contractilité du cœur)

# Mortalité totale dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée : IEC



# Mortalité totale sous bêtabloquants dans l'IC FEVGa

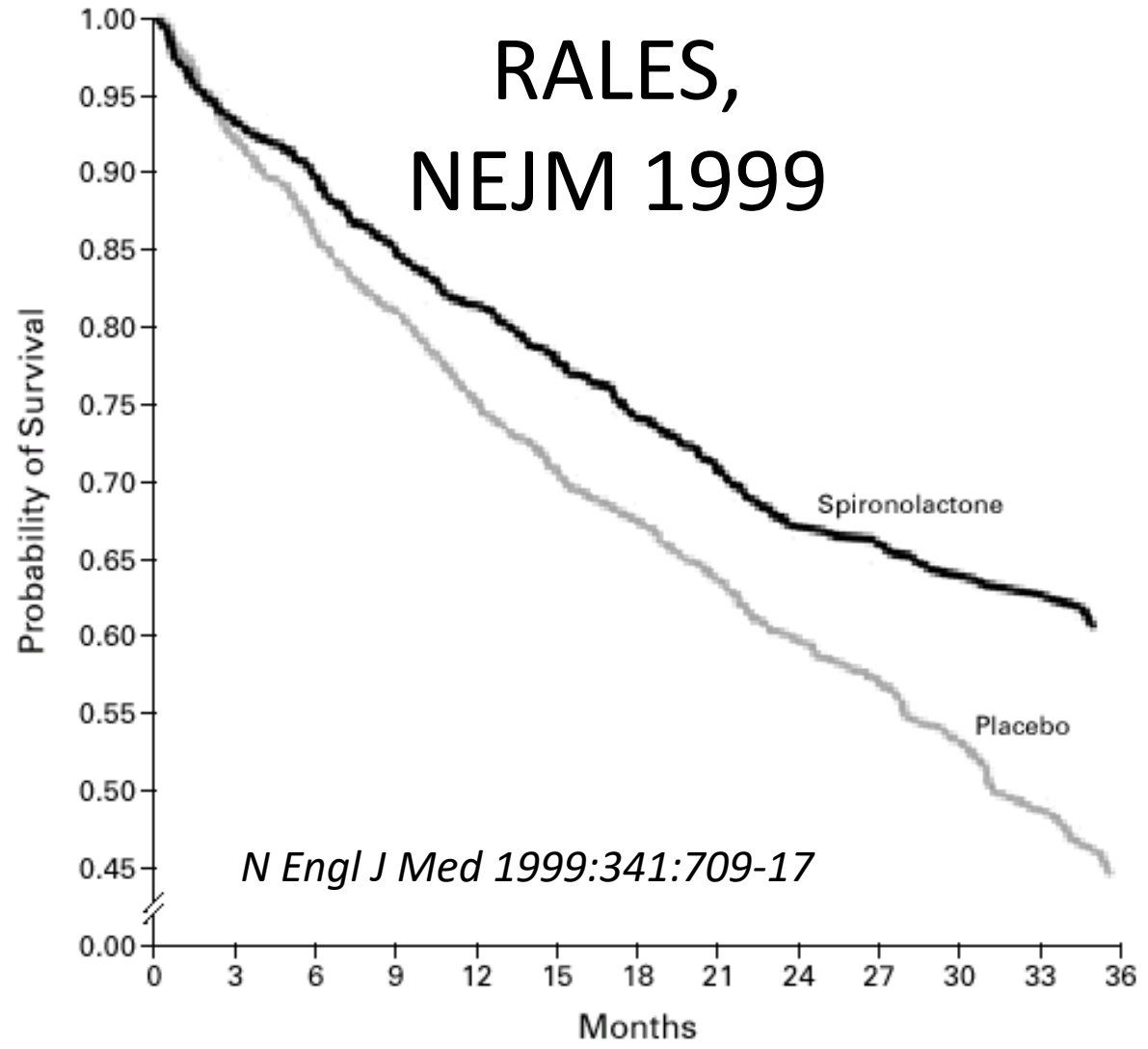
Figure 2



*Méta-analyse sur données individuelles de deux essais comparatifs randomisés*

Mortalité  
totale  
sous  
spirono-  
lactone  
dans l'IC  
FEVGa

# RALES, NEJM 1999



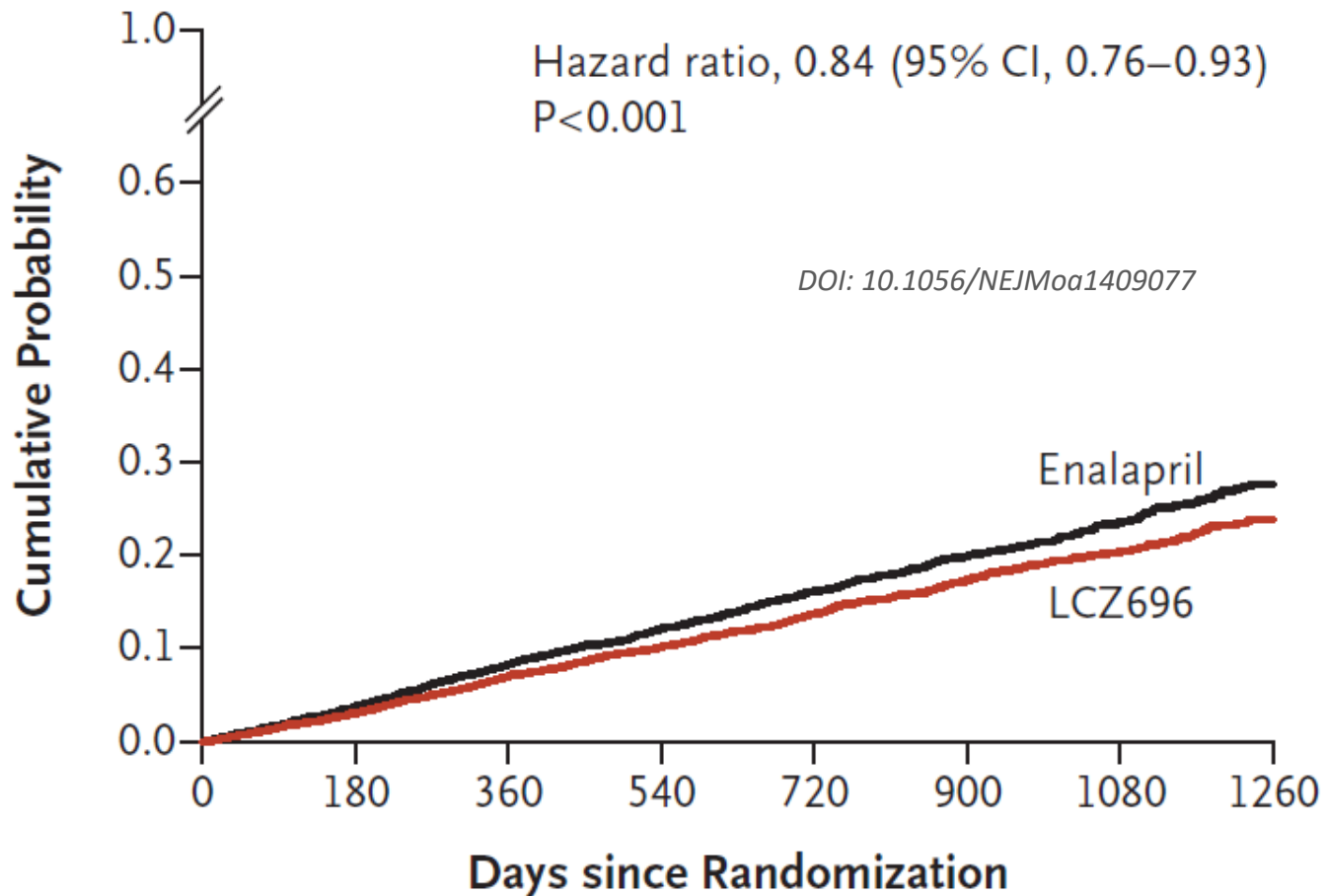
*N Engl J Med 1999:341:709-17*

NO. AT RISK	
Placebo	841 775 723 678 628 592 565 483 379 280 179 92 36
Spironolactone	822 766 739 698 669 639 608 526 419 316 193 122 43

**Figure 1.** Kaplan–Meier Analysis of the Probability of Survival among Patients in the Placebo Group and Patients in the Spironolactone Group.  
The risk of death was 30 percent lower among patients in the spironolactone group than among patients in the placebo group (P<0.001).

Mortalité  
totale  
sous  
sacubutril  
-valsartan  
dans l'IC  
FEVGa

**D** Death from Any Cause



**No. at Risk**

LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279



# Impact des traitements successifs sur la mortalité dans l'insuffisance cardiaque avec altération de la FEVG

*Le risque relatif de deux médicaments =  $RR(M1) * RR(M2)$  si pas d'interaction*

	Mortalité contrôle	Mortalité traitée	Réduction relative de mortalité du médicament	Réduction de mortalité de l'association des médicaments
IEC vs placebo	55%	38%	-30%	- 30%
Bêta bloquant vs placebo	25%	18%	-28%	- 50%
Antialdostérone vs placebo	42%	33%	-27%	- 63%
Saccubutril & valsartan vs IEC	24%	20%	-17%	<b>- 70%</b>

# Impact des anticoagulants oraux directs sur le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) dans la fibrillation auriculaire (FA)

- Les vieux anticoagulants (anti-vitamine K) préviennent 2 accidents sur 3
- L'apixaban, anticoagulant direct, prévient 1 accident sur 5 par rapport aux anti-vitamine K
- L'apixaban prévient 3 accidents sur 4

# Dimension habituelle des bénéfices en prévention, notamment cardiovasculaire

Situation	Accident à prévenir	Traitement	Rnt (%)	Rt (%)	BA (%)	NPT
HTA légère âge moyen	AVC 5 ans	Antihypertenseur	2	1	1	100
Diabète	IDM + AVC 5a	Statine	10	7	3	33
HPS	IDM + AVC 5a	Statine	30	23	7	14
Après infarctus du myocarde	IDM + AVC à 5 ans	Statine	40	30	10	10
Après AVC	AVC 5 ans	Antihypertenseur	40	30	10	10
Prévention AVC dans la FA	AVC 5 ans	Warfarine	39	13	26	4
Dépistage du cancer du sein	DC / Kc sein à 10 ans	Mammographie et traitement si +	0,25	0,2	0,05	2000

Rnt : risque non traité; Rt : risque sous traitement; BA : bénéfice absolu

NPT = 1/BA : nombre de patients à traiter pour prévenir un accident

# A opposer aux bénéfices indéniables

- Une iatrogénie lourde
  - 17 000 hospitalisations annuelles seulement pour les anticoagulants oraux
  - > 10 000 décès iatrogènes (13 à 30 000...)
- Des prescriptions pas toujours judicieuses
  - 13 millions de personnes avec 4 médicaments par jour et plus
  - 10% des causes d'hospitalisation des personnes âgées

# Un conte à dormir debout ?

- Un ensemble de firmes a caché pendant des dizaines d'années des données majeures sur la toxicité d'un produit consommé par 20 à 40% de la population
- Une telle affirmation vous paraît-elle crédible ?

# Les industriels en général...

- Nous fournissent des produits essentiels
- Mais aussi nous manipulent pour nous faire acheter des produits dont nous n'avons pas besoin
- Et ils sont capables du pire
  - Fabricants de cigarettes
  - Affaire VolksWagen
- Les fabricants de médicaments ne font pas exception

# Amendes payées par les fabricants de médicaments

- Condamnations pénales et civiles entre 1991 et 2012 par les fabricants aux USA: 30,2 milliards de \$
- Plus de la moitié pour promotion illégale ou surfacturation
- Pfizer 2009 : 2,3 milliards de \$ pour pratiques commerciales et publicitaires illicites
  - Promotion d'usages et de dosages hors AMM
  - Achat de prescription

# Une industrie du médicament si puissante...

- ... qu'il est indispensable de former sérieusement des prescripteurs conscients de leur rôle de contre-pouvoir, absolument **ESSENTIEL !!!**
- L'industrie du médicament est une des industries les plus **RENTABLES**.
- Elle est redoutablement efficace pour **VOUS / NOUS** persuader de consommer ou de prescrire...



# De très grandes marges de progrès

- Depuis 2002, la loi Française impose le **partage de la décision** de soin avec le patient
- Pourtant, de telles décisions, concernant plus d'un Français sur deux après 60 ans, ne sont jamais complètement partagées
  - Par exemple, le bénéfice du traitement antihypertenseur est de réduire les risques associés à l'hypertension artérielle
  - Sur 10 ans, le risque est exceptionnellement de plus de 50%, la part de risque enlevée par le traitement aussi; le traitement bénéficie donc à moins d'un individu traité sur 4, le plus souvent entre 1/10 et 1/100
  - Au moins 10% des individus ne prendraient pas le traitement pour des bénéfices aussi faibles (méta-analyse – thèse Dr Soufiane RAHAB)
  - **Mais quasiment aucun médecin ne demande au patient quel est son seuil de préférence**

# De très grandes marges de progrès

- Antidépresseurs et tranquillisants entraînent beaucoup d'effets indésirables
  - Excitation paradoxale / amnésie
  - Majoration significative du risque suicidaire, troubles sexuels graves
- Ils sont des médicaments addictifs
  - Leur interruption produit des symptômes qui peuvent mimer les symptômes justifiant la prescription
  - De nombreux individus sont alors pris au piège et prennent ces traitements indéfiniment
- L'estimation précise du bénéfice net, ou du rapport bénéfice risque, de toute prescription, ajustée au profil du patient, et assortie de son niveau de preuve, **est indispensable**
- Mais elle reste exceptionnelle, par défaut de formation des prescripteurs

# Take home messages

- L'expérience personnelle, très précieuse, peut être aussi très mauvaise conseillère. Exercez votre esprit critique +++ et apprenez à bien estimer le niveau de preuve !!!
- Apprenez à estimer la quantité d'effet des médicaments, et à l'intégrer dans la décision en santé du patient
- Dans les effets indésirables (EI) des médicaments, IL FAUT distinguer les EI expérientiels (qui annulent le bénéfice) et les EI accidentels (à retrancher du bénéfice attendu)
- Apprenez à vous passer de médicaments, et à abolir le réflexe de prescription

# **UE-4 INITIATION A LA CONNAISSANCE DU MEDICAMENT**

**CADRE JURIDIQUE  
CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT  
PHARMACOLOGIE GENERALE**

# UE-4 INITIATION A LA CONNAISSANCE DU MEDICAMENT

- 3 parties dans cet UE
  - Cadre juridique
  - Cycle de vie du Médicament
  - Pharmacologie Générale
- 2 épreuves CC1 (21 Octobre) et CT (15-16 Décembre)
- Cours en présentiel et cours en distantiels (majoritaire)
- Support de cours et Forum : SIDES NG
- Suggestion de planning d'étude des matières : fenêtre de 10 Jours pour le forum.
- **Question : FORUM aucune réponse par Mail ne sera fournis.**

# UE-4 INITIATION A LA CONNAISSANCE DU MEDICAMENT

- 3 parties dans cet UE
  - Cadre juridique
  - Cycle de vie du Médicament
  - Pharmacologie Générale
- 2 épreuves CC1 (21 Octobre) et CT (15-16 Décembre)
- Cours en présentiel et cours en distantiels (majoritaire)
- Support de cours et Forum : SIDES NG
- Suggestion de planning d'étude des matières : fenêtre de 10 Jours pour le forum.
- **Question : FORUM aucune réponse par Mail ne sera fournis.**

# UE-4 INITIATION A LA CONNAISSANCE DU MEDICAMENT

- SIDES NG

Sections

Dossier  
Enseignant / Cours



Forum de l'enseignant



► Tout ouvrir ▼ Tout fermer

Instruction : un clic sur le titre de la section affichée ou masquer cette section

1 **PLANNING, INFORMATIONS - Basculer** Section 1

- cours UE4
- Planning cours UE4

2 **Cadre juridique - Basculer** Section 2

- SIRANYAN cadre\_juridique
- SIRANYAN Cadre\_juridique

3 **Cycle de vie du Medicament - Basculer** Section 3

- LE\_BORGNE Conception\_Synthese\_controle
- LE\_BORGNE Conception\_Synthese\_controle
- TERREUX Conception\_rationnelle
- TERREUX Conception\_rationnelle
- DJOUX\_KERZAON produits\_Orig\_Naturelles
- DJOUX\_Kerzaon Produits\_orig\_naturelles
- BRIANCON Biopharmacie\_forme\_administration
- BRIANCON Biopharmacie
- JORDHEIM Controle\_qualite\_pdtis\_sante
- JORDHEIM Controle
- COHEN Biotech\_innovation\_pharma
- CONHEN Biotechnologie
- BOURGUIGNON identification\_preclinique\_cible\_pharmaco
- BOURGUIGNON cibles\_pharmaco
- KASSAI dev\_clinique\_medicament
- KASSAI dev\_clinique

4 **Pharmacologie Clinique et Usage du Médicament - Basculer** Section 4

- CUCHERAT Cibles\_mecanismes\_actions
- CUCHERAT Cibles\_mecanismes\_actions
- GUEYFFIER pharmacodynamique\_pharmacocinetique
- GUEYFFIER pharmaco
- FAUVEL regle\_prescription
- FAUVEL Pharmacovigilance\_pharmaco\_epidemiologie\_iatrogenie
- FAUVEL Prescription\_Pharmaco
- NOVAIS Bon\_usage\_med
- NOVAIS Bon\_usage\_med

Voire progression

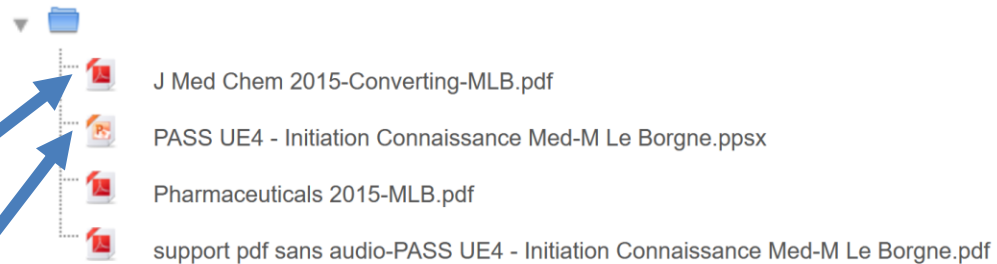
# UE-4 INITIATION A LA CONNAISSANCE DU MEDICAMENT

- Exemple Dossier SIDES NG

Dossier  
Enseignant / Cours



LE\_BORGNE:Conception\_Synthese\_controle



Fichier PDF

Cours Powerpoint visionneuse



# **UE-4 INITIATION A LA CONNAISSANCE DU MEDICAMENT**

## **CADRE JURIDIQUE**

**CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT**

**PHARMACOLOGIE GENERALE**

# UE-4 INITIATION A LA CONNAISSANCE DU MEDICAMENT

## CADRE JURIDIQUE

Adoption et évolution des normes juridiques relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments et autres produits de santé

Des crises sanitaires à la réforme de dispositions légales qui visent à garantir la sécurité sanitaire des patients

1H30 (c.  
Sonorisé.)

Valérie  
SIRANYAN

valerie.siranyan@univ-lyon1.fr

CT

16  
Novembre

16  
Novembre

26  
Novembre

26  
Novembre

# **UE-4 INITIATION A LA CONNAISSANCE DU MEDICAMENT**

**CADRE JURIDIQUE  
CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT  
PHARMACOLOGIE GENERALE**

# UE-4 INITIATION A LA CONNAISSANCE DU MEDICAMENT

Chapitre et thématique	Volume horaire	Enseignant	Email	CC1	CT	Cours en ligne	Accès Forum
<b>CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT Conception et développement du Médicament et autres produits de santé</b>							
Conception rationnelle du médicament ; Exemple du naproxène.	1H (C. Sonorisé.) 1H ED	Raphaël TERREUX	raphael.terreux@univ-lyon1.fr	CC1	CT	28 sep. 8 Octobre	28 septembre 8 Octobre
Origines naturelles de principes actifs. Notion ethnopharmacologie /ethnobotanique. Stratégie de recherche de nouveau principe actif naturel	2H (C. Sonorisé.)	Marie-Geneviève DIJOUX / Isabelle KERZAON	dijoux@univ-lyon1.fr	CC1	CT	28 sep. 8 Octobre	28 septembre 8 Octobre
Identification préclinique de cibles pharmacologiques	1H (C. Sonorisé.)	Laurent BOURGUIGNON	laurent.bourguignon@univ-lyon1.fr	CC1	CT	28 sep. 8 Octobre	28 septembre 8 Octobre
Contrôle de qualité des médicaments et autres produits de santé	1H	Lars JORDHEIM	lars-petter.jordheim@univ-lyon1.fr	CC1	CT	4 Octobre 14 Octobre	4 Octobre 14 Octobre
Le naproxène, substance active pour l'élaboration du médicament de la classe des AINS : Conception, synthèse, contrôle, physico-chimie et métabolisme	2H (C. Sonorisé.)	Marc LE BORGNE	marc.le-borgne@univ-lyon1.fr	CC1	CT	19 Octobre 29 Octobre	19 Octobre 29 Octobre
Biotechnologies et innovations pharmaceutiques	2H (C. Sonorisé.)	Pascale COHEN	pascale.cohen@univ-lyon1.fr		CT	2 Novembre 12 Novembre	2 Novembre 12 Novembre
Définitions produites de santé- Biopharmacie-Voies et formes d'administration	3H	Stéphanie BRIANCON	stephanie.briancon@univ-lyon1.fr		CT	8 Novembre 20 Nov.	8 Novembre 20 Novembre
Développement Clinique du Médicament	1H (C. Sonorisé.)	Behrouz KASSAI	behrouz.kassai-koupai@chu-lyon.fr		CT	16 Nov. 26 Nov.	16 Novembre 26 Novembre

# **UE-4 INITIATION A LA CONNAISSANCE DU MEDICAMENT**

**CADRE JURIDIQUE  
CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT  
PHARMACOLOGIE GENERALE**

# UE-4 INITIATION A LA CONNAISSANCE DU MEDICAMENT

PHARMACOLOGIE CLINIQUE ET USAGE DU MEDICAMENT							
Définition des principaux paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques	2H (C. Sonorisé.)	François GUEYFFIER	francois.gueyffier@univ-lyon1.fr	CC1	CT	28 sept. 8 Octobre	28 septembre 8 Octobre
Cibles, mécanismes et actions	1H (C. Sonorisé.)	Michel CUCHERAT	michel.cucherat@univ-lyon1.fr		CT	16 Nov. 26 Novembre	16 Novembre 26 Novembre
Règles de prescription – rapport bénéfice/ risque	2H	Jean-Pierre FAUVEL	jean-pierre.fauvel@chu-lyon.fr		CT	15 Nov. 25 Novembre	15 Novembre 25 Novembre
Pharmacovigilance, Pharmaco épidémiologie-iatrogénie	2H	Jean-Pierre FAUVEL	jean-pierre.fauvel@chu-lyon.fr		CT	1 Décembre 10 Déc.	1 Décembre 10 Décembre
Bon usage du Médicament	2H (C. Sonorisé.)	Teddy Novais	teddy.novais@chu-lyon.fr		CT	23 Nov. 3 Décembre	23 Novembre 3 Décembre