



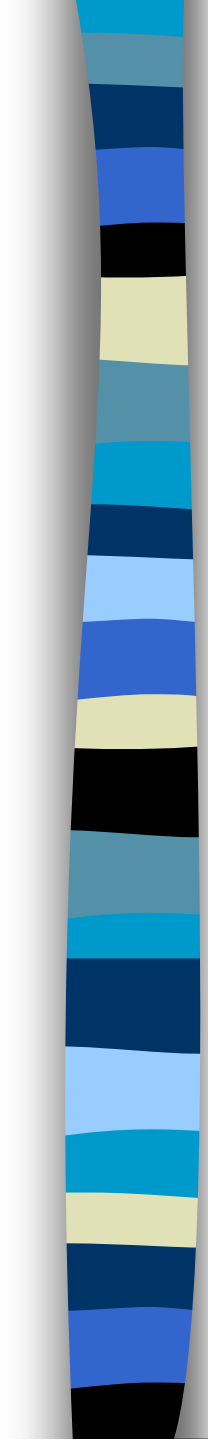
Faculté de médecine
Département de Pharmacie
Laboratoire de Pharmacie Galénique



La pharmacie au 20^{ème} siècle

Année universitaire 2020/2021

Pr. M.DJEBBAR



I. Avènement de la Spécialité pharmaceutique

Initiation à la connaissance du médicament

1. Définitions réglementaires

➤ Qu'est ce qu'un Médicament ?

« On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions organiques ; ... ».

1. Définitions réglementaires

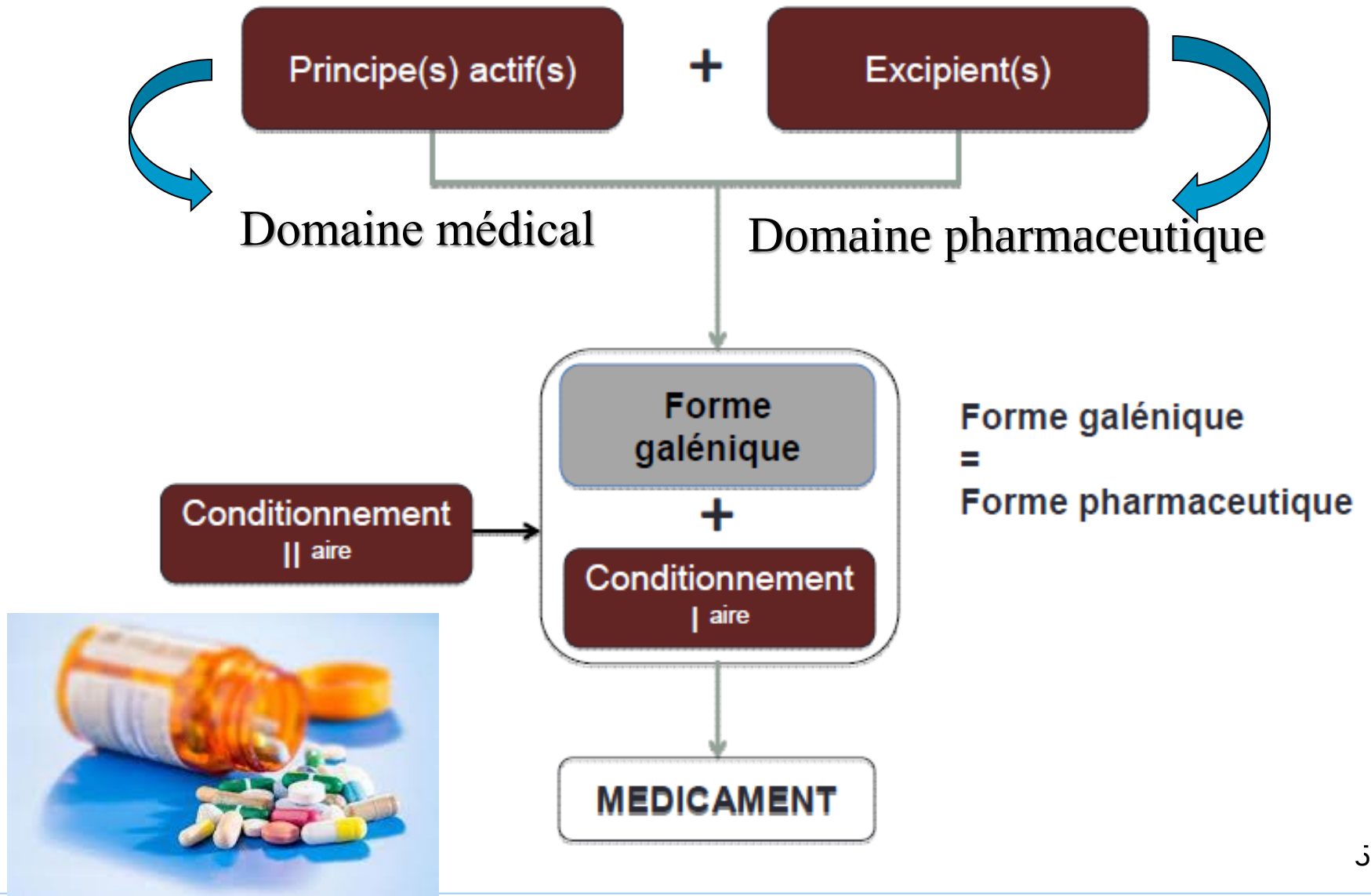
➤ Spécialité pharmaceutique:

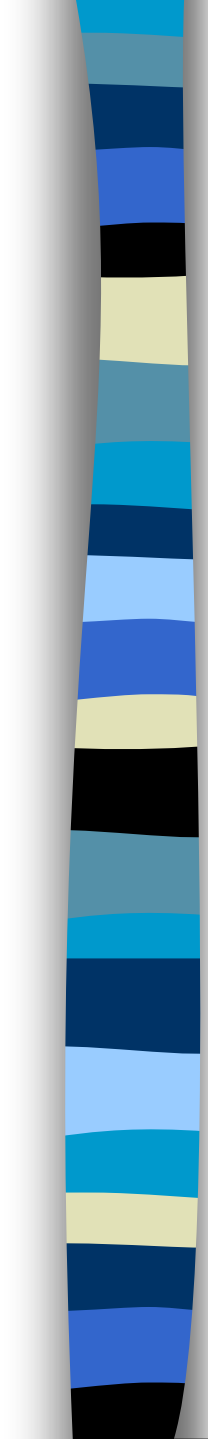
Toute spécialité pharmaceutique préparée à l'avance, présentée selon un conditionnement particulier et caractérisée par une dénomination spéciale.

NB/

- Industrie Pharmaceutique
- AMM (Autorisation de mise sur le marché) (renouvelable chaque 5 ans)

2. Composition





2. Composition

➤ Excipient Pharmaceutique

Substance introduite dans un produit pharmaceutique afin d'en faciliter :

- La formulation et donc sa fabrication [Technologie]
- L'administration
- et, ainsi, de favoriser l'action de ses principes thérapeutiques.

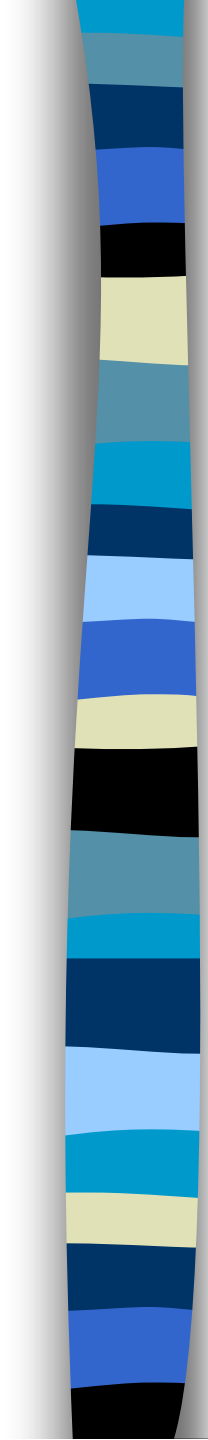
2. Composition

➤ Excipient Pharmaceutique

L'excipient est un adjuvant « véhicule » exempt lui-même d'activité (Inertie totale).

Sa principale qualité est **l'inertie** vis-à-vis :

- ⇒ Principe Actif,
- ⇒ Conditionnement,
- ⇒ Organisme.



3. Dénomination du médicament

- Dénomination scientifique
- *Dénomination Commune Internationale (DCI)*
- *Dénomination commerciale* (nom de marque, nom de fantaisie)

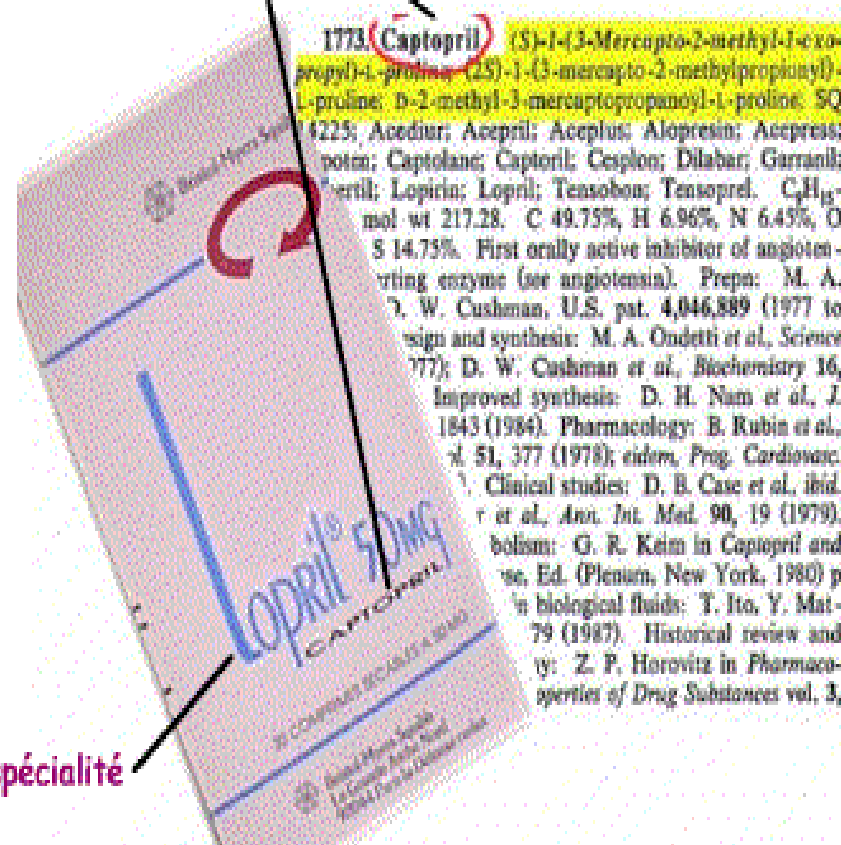
comment nomme-t-on un médicament ?

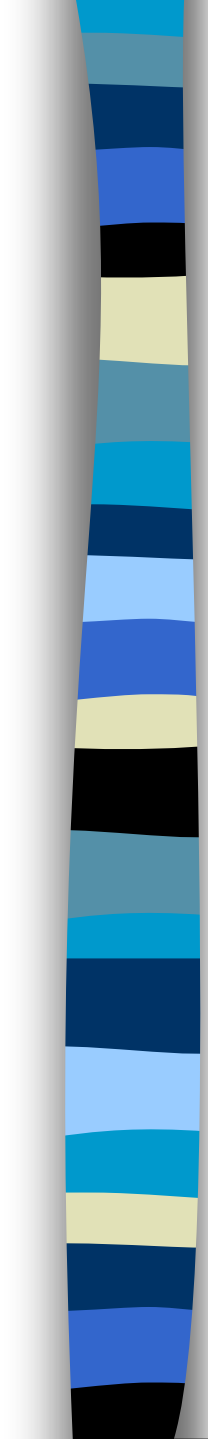
dénomination commune internationale

(DCI)

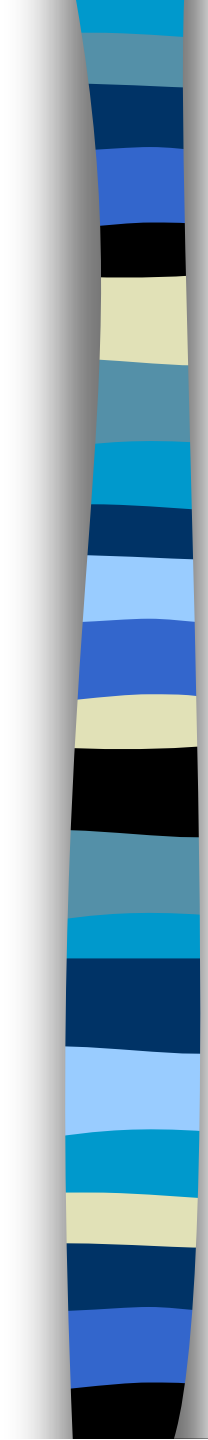
dénomination scientifique,
établie selon les règles de
l'union internationale de chimie
pure et appliquée (IUPAC)

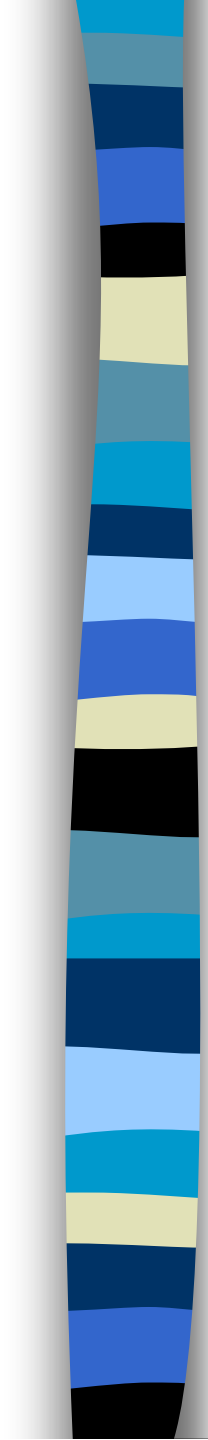
nom de spécialité





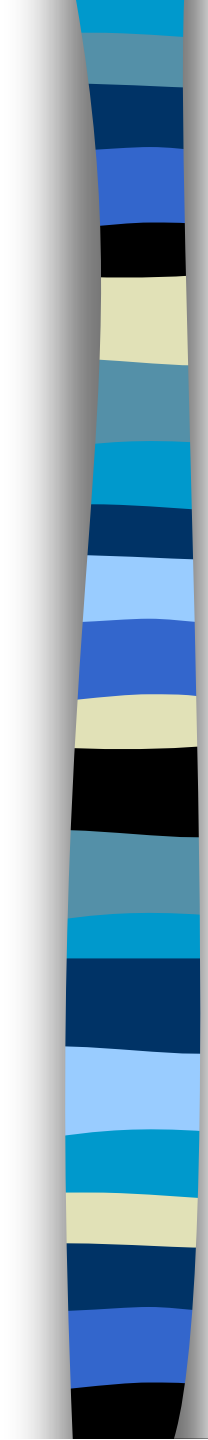
II. Le Médicament, des bénéfices & des risques ?

- 
- **Jusqu'aux années 1930:** Absence d'études de mesure et quantification du rapport « bénéfice / risque » d'un médicament.
 - **Après 1930:** Début des essais cliniques (expérimentation à visée thérapeutique) :
 - ✓ Le corps (mort ou vivant) des individus de vile condition (prisonniers, fous, esclaves) peut servir de « matériau expérimental », d'expériences à visées thérapeutiques (ou de connaissance).



- **Après 1930:** Début des essais cliniques (expérimentation à visée thérapeutique) :

- ✓ Les questions du rapport «*Bénéfice/Risque*» des thérapeutiques et de l'éthique autour de l'utilisation de sujets humains sont sans réponses.

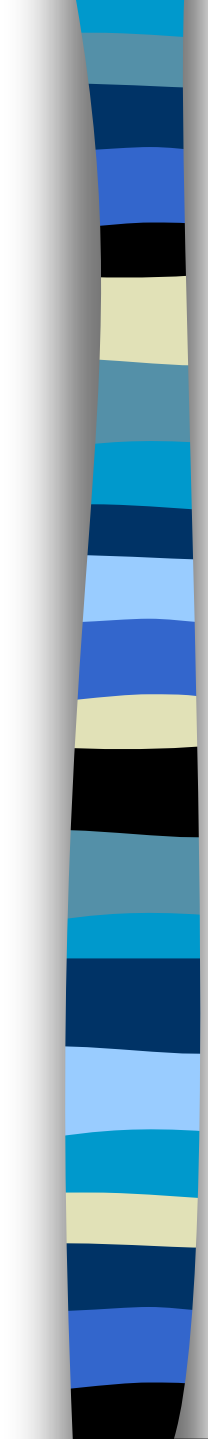


➤ Comment évaluer le rapport bénéfice/risque ?

- ✓ Milieu XXème siècle : Hill définit l'essai contrôlé randomisé qui permet d'évaluer le médicament,
- ✓ La réglementation arrive tardivement : Directive européenne (1975), loi française dite « Huriet-Sérusclat » (1988).

➤ **Expérimentation humaine :**

- ✓ L'opinion publique et le milieu médical réagissent aux multiples accidents thérapeutiques (aspect juridique de la faute, puis questionnement moral sur la justification d'une expérimentation).



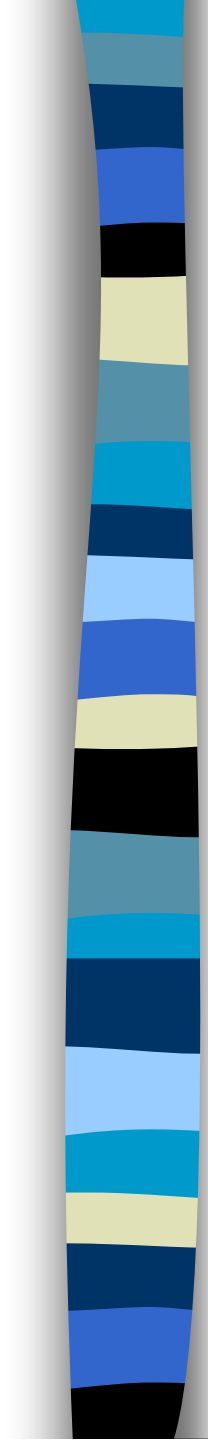
➤ Expérimentation humaine :

✓ Une police sanitaire émerge en réaction aux catastrophes sanitaires. Exemples :

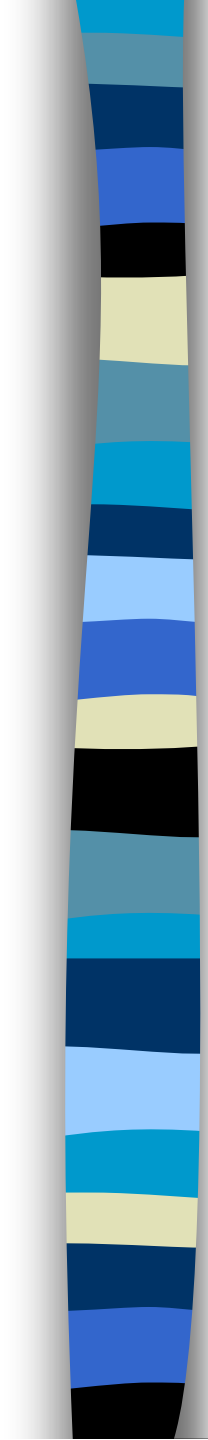
- 1938 : élixir de sulfanilamide contaminé par l'éthylène glycol (USA) : 106 décès.
- 1960 : Thalidomide anti-nauséeux (USA, EUROPE): plus de 10000 malformations.

Catastrophes sanitaires (XXème siècle) et réglementations réactionnelles

<i>Accidents / affaires</i>	<i>Année</i>	<i>Réglementation résultante</i>
Antitoxine antidiphtérique de mauvaise qualité (Etats-Unis)	1902	« Biologics Act »
Adultérations répétées de médicaments et aliments (Etats-Unis)	1906	« Food & Drug Act » : création de la Food and Drug Administration (FDA)
BCG Lübeck (Allemagne): 76 décès par le vaccin BCG contaminé	1930	Richtlinien (Directives pour les thérapeutiques nouvelles et la pratique d'expérimentations scientifiques sur l'homme)
Elixir de sulfanilamide contaminé par l'éthylène glycol (Etats-Unis) : 106 décès	1938	« Federal Food, Drug & Cosmetic Act »
Stalidon® pommade anti furonculose à base d'étain, erreur fabrication (France) : 105 décès	1954	Réforme du « Visa nouvelle législation »
Thalidomide anti nauséeux femme enceinte (Etats-Unis et Europe) : > 10 000 malformations enfants (type phocomélie)	1960	Directive européenne médicament (1965 : 65/65/CEE) Ordonnance de 1967 (France) : création de l'AMM (autorisation de mise sur le marché)
DES (Distilbène®) : 150 décès et > 5700 cancers (Etats-Unis et Europe)	1970	Création de la pharmacovigilance (France : 1973)
Sang contaminé (VIH) et hormone de croissance (Europe)	1980-90	Lois de sécurité sanitaire (France : janvier 1993), création des Agences de Sécurité sanitaire (France, Europe : Afssaps, Efs, Ema), AMM centralisée (Directive Europe 2309/93/CEE)

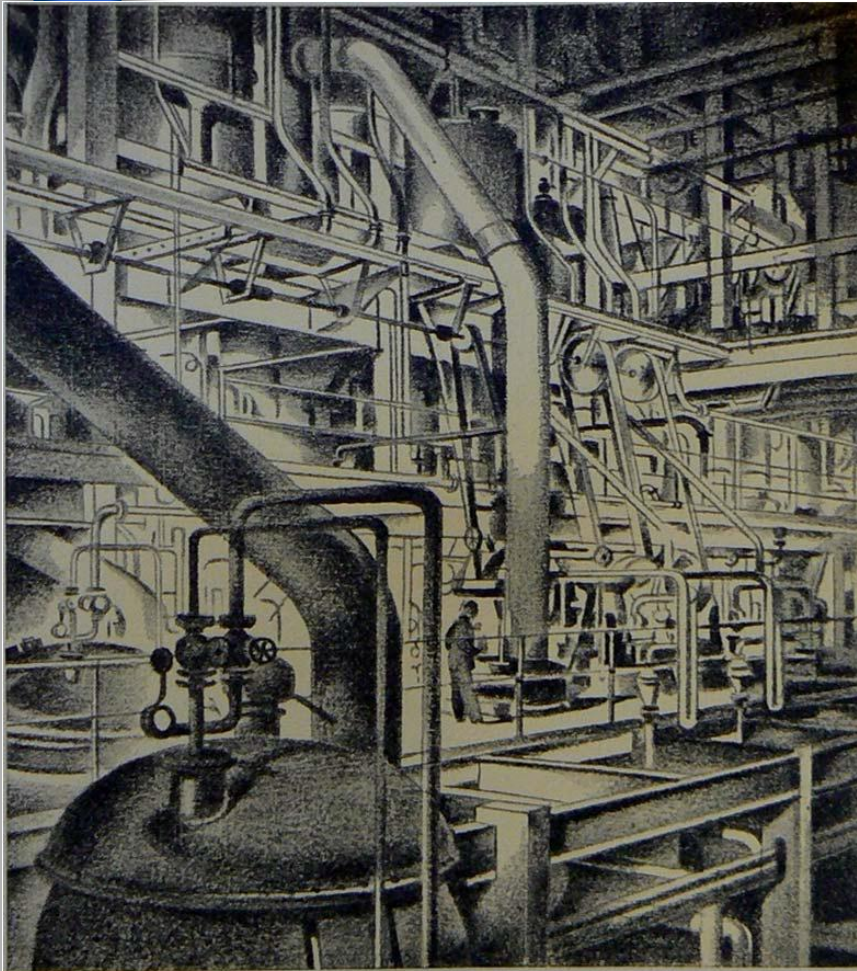


III. Développement de l'industrie pharmaceutique



1. Le médicament, son industrialisation

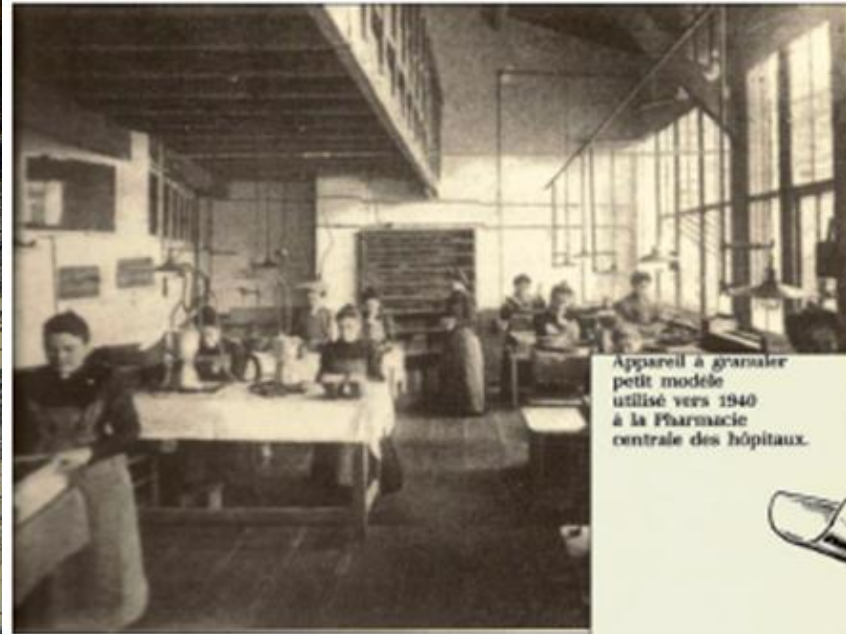
- Industrialisation par transformation de l'officine :
 - ✓ du préparatoire officinal à l'atelier
 - ✓ puis à la coopérative
 - ✓ et finalement à la fabrique (usine) de médicaments.
- Industrialisation par diversification de l'industrie chimique des colorants eg, IG Farben-Bayer (Allemagne), Imperial Chemical Industries (Angleterre).



Un coin de l'usine.

tous droits réservés

Usine Bayer à Leverkusen 1938



*Atelier de
fabrication
de capsules
(vers 1900)*

*Appareil à granuler
petit modèle
utilisé vers 1940
à la Pharmacie
centrale des hôpitaux.*



*D'après A. Goris,
Pharmacie galénique, 1962.*

Appareil à granuler



46 GUYOT

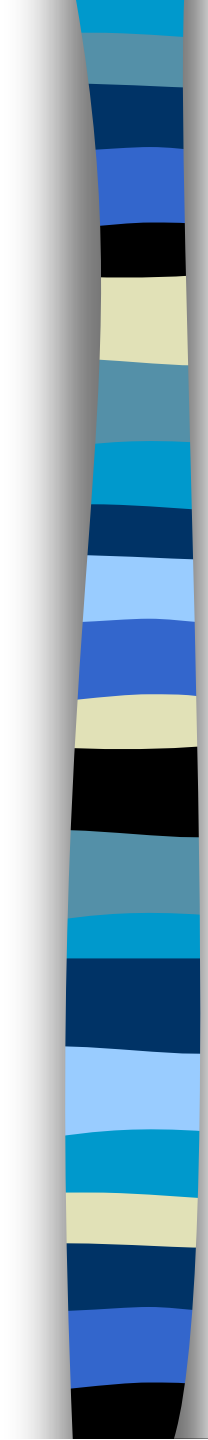
SERINGUE DE PRAVAZ

Seringue titrable à piston amianté
ou caoutchouc en boite métal
2 aiguilles acier

	plus	moins	total
215. Seringue 1 gr.	8	6	14
217. — 2 gr.	10 50	8 50	19 00
218. — 3 gr.	12 50	9	21 50
219. — 4 gr.	14 25	10 50	25 00
220. — 5 gr.	16	12	28
221. — 10 gr.	18 75	13 50	32 25
222. — de Prunier en étal métal avec 1 flacon		12	12
223. Seringue de Pravaz, 1 gr., piston cuir, 2 sig. boîte gal- vanisée		4	4
224. La même pour trocisc, étal métal, piston cuir.		7	7
225. La même, piston amianté		10	10

Prunier, piston caoutchouc

C'est autour de 1840
que le dauphinois
Pravaz a mis au point la
seringue permettant
d'administrer les
médicaments par voie
injectable (photo:
ampoule-sérum, 1900)



2. Défis de l'industrialisation des médicaments

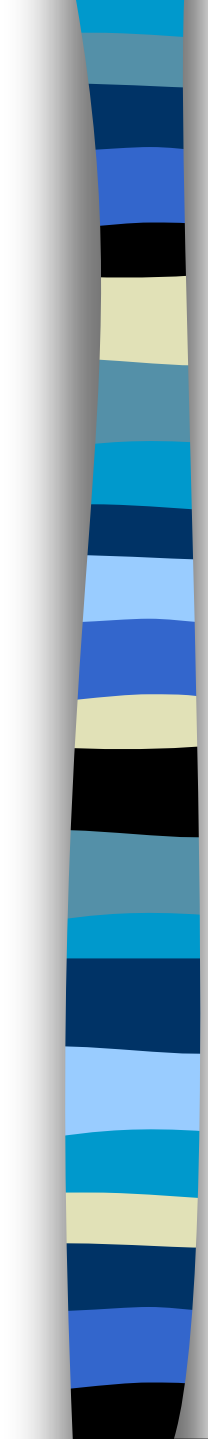
2.1. Isoler une substance active

- ✓ synthèse chimique,
- ✓ extraction
- ✓ hémi-synthèse,....

l'analyser: propriétés physico-chimiques, pharmacologique, et/ou bactériologie.



*Atelier industriel de préparation d'extraits végétaux
et serre de culture industrielle de plantes – usine Madaus -
Allemagne, 1920*



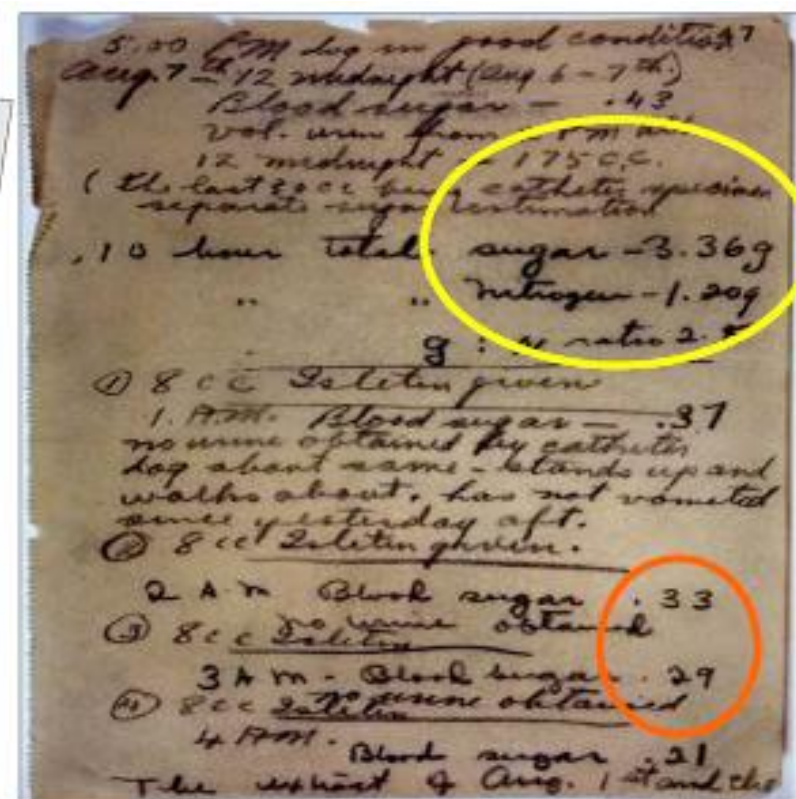
2. Défis de l'industrialisation des médicaments

2.2. Standardiser une substance active:

- ✓ Savoir mesurer une activité biologique pour assurer une activité et une qualité constantes (opothérapie, insuline)
- ✓ Apparition des concepts de lot de fabrication et d'unité internationale.
- ✓ Répondre aux besoins thérapeutiques et satisfaire le malade: diversification des formes galéniques et des présentations.



Avant que l'insuline ne soit découverte (Banting et McLeod, 1921 - prix Nobel), on traitait le diabétique par un régime hypocalorique : si les adultes survivaient, le plupart des enfants mourrait : à gauche la photo d'un enfant « avant et après l'insuline » - à droite le retentissement médiatique de cette invention



La découverte de l'insuline : laboratoire et cahiers de laboratoire de Banting (expérimentation chez le chien : la glycémie baisse de 33 à 29) est le résultat d'un réseau de travail inédit, industriels / universitaires / hospitaliers... qui deviendra la norme du processus de la recherche médicale

2. Défis de l'industrialisation des médicaments

2.2. Standardiser un produit commercial industriel

- ✓ Inciter les médecins à le prescrire: naissance du «marketing médical». (eg, Diuril® : ‘le médicament se vend comme un paquet de lessive’).

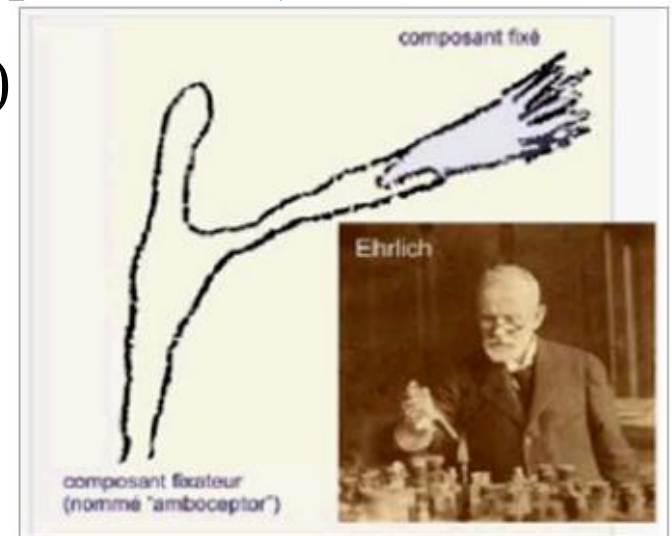


*Campagne de
lancement du
concept marketing
du Chlorothiazide –
Diuril®*

2. Défis de l'industrialisation des médicaments

2.3. Recherche :

- ✓ La notion de cible pharmacologique apparaît: de la recherche à la recherche-développement avec l'hypothèse du concept de « récepteur » et d'interaction ligand-récepteur (Ehrlich)



*Ehrlich fait l'hypothèse du concept de récepteur et d'interaction récepteur-ligand => notion de cible pharmacologique, base de la pharmacodynamie
Cette hypothèse sera effectivement démontrée dans les années 1940.*

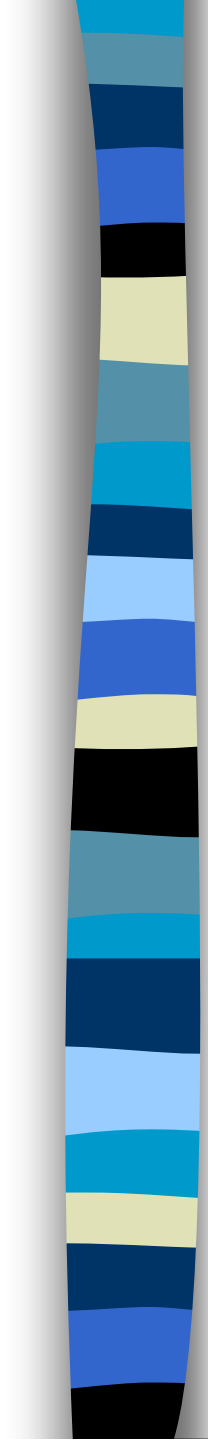
2. Défis de l'industrialisation des médicaments

2.3. Rechercher :

- ✓ Emergence de la technique du « criblage moléculaire ou screening ». le composé 606 – Salvarsan®

*Criblage moléculaire
automatisé
et informatisé : les
molécules sont
synthétisées en grand
nombre
puis testées sur des
cibles*

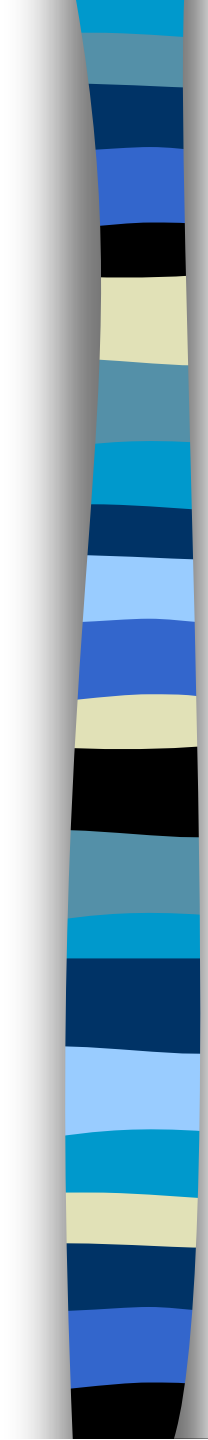




2. Défis de l'industrialisation des médicaments

2.3. Rechercher :

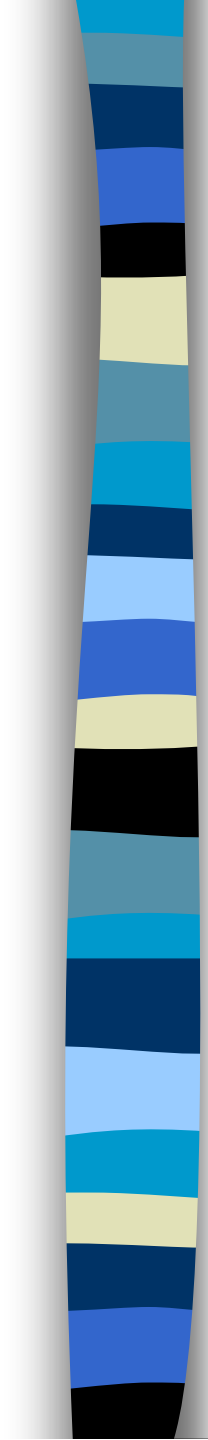
- ✓ Le chimiste synthétise puis le pharmacologue/toxicologue et/ou bactériologiste testent (développement non clinique).
- ✓ Résultats : les innovations et les acquis thérapeutiques de la période glorieuse de l'industrie pharmaceutique (1930-1980)
- ✓ Limites : une baisse du rendement (quantitatif et qualitatif) du modèle de R&D reposant sur la chimie à partir des années 1990.



2. Défis de l'industrialisation des médicaments

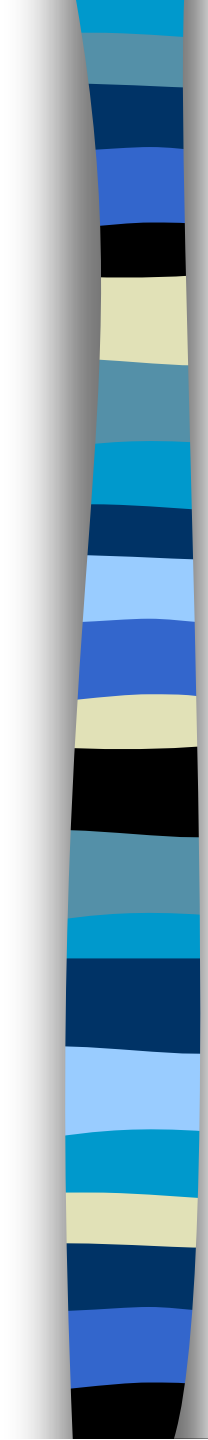
2.3. Recherche :

- ✓ A partir de 1980: la biologie moléculaire et les biotechnologies comme nouveau modèle de la pharmacie et possible débouché commercial.



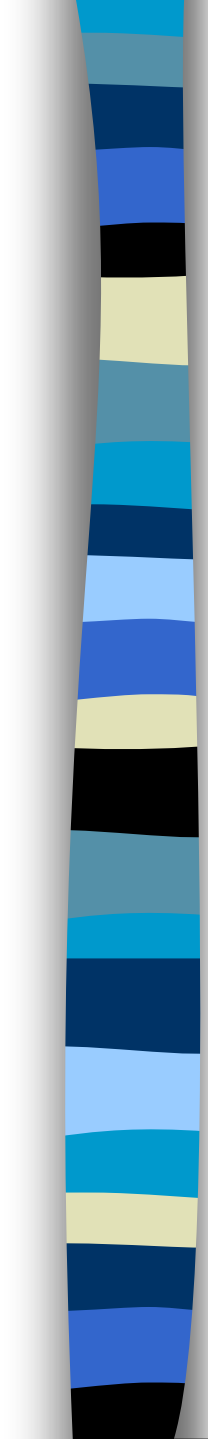
En conclusion, le XX siècle a connu plusieurs domaines d'innovations technologiques concernant:

- *Techniques de recherche de nouveaux médicaments*: synthèse chimique, automatisation des techniques de criblage.
- *Techniques de biotechnologie*: hormones, anticorps monoclonaux, facteurs de coagulation, enzymes,....
- *Etude des mécanismes d'action des médicaments*: affinité du médicament pour sa cible, définition de la structure des récepteurs,....
- *Définition de nouvelles cibles potentielles de médicaments*.



Références bibliographiques:

1. Professeur Patrice TROUILLER, chapitre 2 : la pharmacie à l'âge moderne. Université Joseph Fourier de Grenoble. Année universitaire 2011/2012.
2. J.M. AICHE et al. Initiation à la connaissance du médicament. Chapitre 1: l'acte pharmaceutique des origines à nos jours. 5^{ème} Édition MASSON, 2008.
3. Jean-Paul Gaudillière. L'industrialisation du médicament: une histoire de pratiques entre sciences, techniques, droit et médecine. Gesnerus 64 (2007) 93–108.



Références bibliographiques:

4. Yves Landry. Petite histoire des médicaments, de l'antiquité à nos jours. DUNOD, 2011.