

LA PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Professeur Jean-Louis MONTASTRUC et Professeur Olivier RASCOL

Service de Pharmacologie Clinique

Centre Hospitalier Universitaire – Faculté de Médecine – Toulouse

La pharmacologie étudie les interactions entre médicaments et organisme vivant. Longtemps confiné à l'analyse expérimentale sur la cellule ou l'animal, le champ de la pharmacologie s'est étendu à l'étude scientifique du devenir des médicaments dans l'organisme humain ou « pharmacologie clinique ».

DÉFINITION

L'O.M.S. définit la pharmacologie clinique comme l'ensemble des activités se rattachant au devenir et aux effets des médicaments chez l'homme ainsi qu'à leur usage :

1° étude des réponses à l'administration des substances : pharmacodynamie humaine (phases I, II) ;

2° évaluation de l'efficacité des médicaments : essais cliniques (phases II, III) ;

3° étude de la destinée des molécules dans l'organisme : pharmacocinétique ;

4° détection, évaluation, compréhension et prévention des risques d'effets indésirables des médicaments : pharmacovigilance ;

5° détection, évaluation, surveillance du potentiel addictif des médicaments et substances licites : pharmacodépendance ;

6° évaluation des conséquences médico-économiques imputables à l'usage d'un médicament par l'analyse des rapports coût/efficacité, coût/utilité du médicament avant et après A.M.M. : pharmacéconomie ;

7° caractérisation de l'utilisation des médicaments dans les différentes populations ou groupes sociaux : pharmacoépidémiologie ;

8° variation des effets ou de la cinétique des médicaments en fonction des caractères et génétiques de l'individu pharmacogénétique ;

9° interactions multidirectionnelles entre le médicament, ses partenaires et la société : pharmacologie sociale ;

10° conseil sur les modalités individuelles d'utilisation du médicament : aide à la prescription et informations sur le médicament.

ORGANISATION

C'est au cours des années 50, par la vocation d'un essaim de physiologistes, que naquit la Pharmacologie. Les premiers Services hospitaliers de Pharmacologie Clinique ont vu le jour en France à la fin des années 70. Il existe actuellement un Service de Pharmacologie Clinique dans chacun des grands hôpitaux universitaires français.

A titre d'exemple, à Toulouse, le Service de Pharmacologie Clinique comprend plusieurs structures opérationnelles :

Depuis l'époque des pionniers, les Services de Pharmacologie Clinique Français ont étendu, multiplié et diversifié leurs activités. Le Service de Pharmacologie Clinique du CHU de Toulouse que dirige le Professeur Jean-Louis Montastruc, comprend désormais 7 unités fonctionnelles.

- L'UF1 (« Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament ») étudie, dans un souci à la fois clinique et pharmacoépidémiologique, les effets indésirables des médicaments, leurs caractéristiques, leur mécanisme, leur recensement et leur prise en charge thérapeutique. Depuis quelques années, cette unité fonctionnelle développe aussi une importante activité d'information sur les médicaments. Elle assure une permanence téléphonique pour répondre aux questions posées par les professionnels de santé et diffuse plusieurs fois par an un bulletin spécifique d'information indépendant sur le Médicament (BIP : Bulletin d'Information de Pharmacologie). L'UF1 est placé sous la responsabilité du Professeur Jean-Louis Montastruc.
- La deuxième unité fonctionnelle « Pharmacodynamie Humaine » est dirigée par le Professeur Olivier Rascol. Elle assure la gestion et la réalisation des essais cliniques de phases I, II et III des médicaments au sein du CHU mais également, de façon plus large, au niveau de toute la région Midi-Pyrénées. Le Professeur Olivier Rascol dirige, dans ce cadre, le Centre d'Investigation Clinique (CIC) du CHU de Toulouse.
- La troisième unité fonctionnelle « Pharmacologie du Système Nerveux Autonome » (Responsable : Professeur Jean-Michel Senard), étudie les interactions entre le Système Nerveux Autonome et les médicaments. Elle développe des méthodes originales d'évaluation clinique du Système Nerveux Autonome, applicables à diverses pathologies et à l'étude de plusieurs médicaments.
- L'unité fonctionnelle de Pharmacodépendance correspond au « Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance » (CEIP), structure travaillant (comme le Centre de Pharmacovigilance) en collaboration avec l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) (direction : Docteur Maryse Lapeyre-Mestre, MCU-PH de Pharmacologie, Pharmacoépidémiologiste). Elle évalue le potentiel de pharmacodépendance des médicaments comme des substances illicites. Elle applique à cette évaluation les méthodes de pharmacoépidémiologie et a en particulier mis en place un suivi régional et national de détournement des médicaments (ordonnances falsifiées).
- La cinquième unité fonctionnelle « Unité de Renseignement Médicaments Grossesse et Allaitement » est dirigée par le Docteur Christine Damase-Michel, MCU-PH de Pharmacologie. Elle étudie, en collaboration avec tous les professionnels de santé, spécialistes ou généralistes, l'utilisation et les effets des médicaments au cours de la grossesse et l'allaitement. Elle développe une importante activité d'information et est une référence pour ceux qui sont soucieux de l'innocuité des médicaments au cours de la grossesse ou de l'allaitement.
- Le dosage des médicaments est une activité classique des Services de Pharmacologie. Celle-ci a été inaugurée à Toulouse dès le début des années 70 par le Professeur Jean Cottonat. Cette sixième unité fonctionnelle « Pharmacocinétique Clinique et Toxicologie » est placée sous la responsabilité du Professeur Georges Houin.
- Enfin, depuis le 1^{er} janvier 2002, le Professeur Jean-Louis Montastruc est responsable de l'Antenne Médicale de Lutte contre le Dopage (centre Pierre-Dumas, AMLD), structure régionale créée à la suite de la loi Buffet.

Toutes ces missions cliniques, effectuées en étroite relation avec les activités de recherche (le Service accueille chaque année plusieurs DEA de Pharmacologie expérimentale ou clinique) et d'enseignement (en Faculté de Médecine mais aussi en dehors) nécessitent indépendance, sens critique et souci des implications sociales de ces activités. Ainsi, s'explique l'émergence d'une Pharmacologie Sociale (ou, pour mieux dire, « Sociétale ») dans laquelle Toulouse joue un rôle moteur. Ce sont désormais aussi les interrelations entre la société et le médicament, envisagé comme un fait de société, qui font l'objet d'études et d'analyses en prise directe sur la « médication » de nos modes de vie.

Ces activités principales sont complétées par les autres missions hospitalo-universitaires de la discipline : formation à la recherche clinique (accueil d'Internes, d'étudiants en D.E.A. et en thèse), participation aux activités de l'Agence du Médicament (commissions d'A.M.M., de Transparence, de Pharmacovigilance ou de Pharmacodépendance), enseignement de la pharmacologie fondamentale et clinique aux étudiants médecins, scientifiques ou paramédicaux (infirmiers, délégués médicaux, kinésithérapeutes...).

Toute activité de Pharmacologie Clinique doit aussi comporter une recherche expérimentale sur le médicament, vérifiant et validant, sur des modèles, les questions posées par la clinique ou inversement. La pharmacologie va donc de l'analyse des mécanismes d'action à l'observation « populationnelle ». Elle trouve donc aussi sa place dans les grands organismes de recherche (INSERM, CNRS,...).

FORMATION ET DÉBOUCHÉS

La Pharmacologie Clinique est multidisciplinaire : elle s'adresse à des médecins cliniciens, à des biologistes (médecins ou scientifiques) et à des pharmaciens. Leur complémentarité permet la réalisation des objectifs de la discipline.

Un Interne en médecine se destinant à la pharmacologie clinique doit acquérir non seulement une formation complète en médecine (médecine interne, santé publique ou spécialité sous forme d'un D.E.S.), mais aussi les compétences propres à la discipline (durant les stages d'Interne en pharmacologie puis au cours d'un D.E.S.C. et d'un D.E.A.).

Diverses carrières s'offrent alors à lui :

- *Hospitalo-universitaire* dans le cadre d'un Service de Pharmacologie Clinique en tant que Chef de Clinique, Assistant, Maître de Conférences ou Professeur des Universités.
- *Hospitalière* : plusieurs Services de Pharmacologie Clinique hospitalo-universitaires possèdent des praticiens hospitaliers (pharmacovigilants, pharmacocinéticiens...). Il n'existe pas encore de Service de Pharmacologie Clinique dans les Hôpitaux Généraux mais le souci de rationalisation de la prescription qui sous-tend cette discipline conduira nécessairement au développement de telles activités.
- *Libérale* : il existe des structures privées spécialisées dans la conduite des essais cliniques des médicaments avant l'A.M.M.
- *Industrielle* : l'industrie pharmaceutique recherche désormais des médecins à la fois spécialistes de diverses pathologies et pharmacologues, formés aux « bonnes pratiques cliniques » et aux contraintes réglementaires du développement des médicaments.
- *De recherche* : dans le cadre des organismes nationaux (Université, INSERM, CNRS...) et aussi au sein de l'industrie.

- *Administrative* : les conditions réelles d'utilisation et de consommation du médicament dans un souci à la fois médical, social, mais aussi économique et de santé publique relèvent de structures spécifiques : Agence Française du Médicament, D.R.A.S.S., Agence Européenne du Médicament, O.M.S.

EN DÉFINITIVE, la pharmacologie clinique, discipline jeune et en plein développement, doit se différencier clairement dans l'esprit des non initiés de la pharmacie et de la thérapeutique. La pharmacie concerne de façon générale la fabrication, la conservation et la distribution du médicament. La thérapeutique a pour vocation de soulager les malades en utilisant à cette fin les ressources de la pharmacologie (médicaments) mais aussi de la chirurgie, de la kinésithérapie ou d'autre technique... La pharmacologie clinique propose au thérapeute les bases rationnelles à l'usage du médicament. Cette discipline transversale et explicative, tournée vers l'individu mais aussi les populations, encourage le « bon usage » du médicament (et en décourage le mésusage !). Elle fournit au médecin une évaluation des rapports bénéfice/risque, coût/efficacité, coût/utilité, gages désormais indispensables d'une prescription rationnelle.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

UN PONT ET NON PLUS UN FOSSÉ !

P. Montastruc*, O. Rascol*

**Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, 31073 Toulouse Cedex*

Le médecin généraliste, premier relais rencontré par les patients, tient un rôle capital. Il prescrit les quatre cinquièmes des médicaments alors que les structures académiques en prescrivent un cinquième seulement. Il utilise une large gamme de médicaments, beaucoup plus étendue que celle de ses confrères hospitaliers. Il ordonne des produits dans des conditions différentes de celles des diverses phases d'essai ou d'évaluation (I, II, III) généralement pratiquées en milieu hospitalo-universitaire. Il rencontre des prescriptions multiples venues des spécialistes, des services hospitaliers, homéopathes ou autres. Il doit faire face au problème de l'automédication et à la consommation des médicaments vendus sans ordonnance (OTC : over the counter). Il doit surveiller, dans des conditions parfois difficiles, la consommation des médicaments par les patients et leur famille, connaître le risque d'effets indésirables et les imputer éventuellement aux prescriptions.

La pharmacologie clinique, discipline médicale récente, doit réunir, sur une base physiologique et physiopathologique solide, des connaissances pharmacologiques, cliniques et épidémiologiques pour son objectif essentiel : favoriser l'usage rationnel des médicaments et en décourager l'usage inapproprié.

Face à la médecine générale en état de crise, la pharmacologie clinique, loin d'être un fossé, doit constituer désormais un pont entre les structures « académiques » et la pratique médicale.

LA PHARMACOLOGIE CLINIQUE EST-ELLE UN FOSSÉ ENTRE LES HOSPITALO-UNIVERSITAIRES ET LES GÉNÉRALISTES ?

La pharmacologie clinique, développée récemment et bien implantée dans les pays occidentaux, ne contribue pas suffisamment, à l'heure actuelle, à la formation des praticiens. Les généralistes traitent souvent des malades bien différents des patients hospitalisés, aussi bien en termes de pathologie que de démographie. L'existence de ce fossé corrobore l'étendue des problèmes et des difficultés liés à l'usage des médicaments et intéressant la médecine générale. Certains de ces problèmes demeurent comparables à ceux de la pratique hospitalière, d'autres relèvent spécifiquement de la médecine générale. Ce thème peut être envisagé sous plusieurs aspects.

L'usage rationnel des médicaments : en pratique, les médicaments ne se prescrivent pas toujours dans les strictes indications et conditions de leur Autorisation de mise sur le marché. Ils s'utilisent souvent à posologie forte (antibiotiques, hypno-sédatifs, antihypertenseurs chez le sujet âgé par exemple) ou trop faible (antidépresseurs...) : des prescriptions multiples et associées donnent lieu à des interactions médicamenteuses mal maîtrisées, parfois imprévisibles. Des médicaments sont surconsommés (benzodiazépines, antiinflammatoires non stéroïdiens...), d'autres demeurent sous-consommés parce que leur intérêt réel n'est pas porté à la connaissance des médecins.

Les rapports entre l'utilité, le bénéfice et le risque : ces relations demeurent en général mal comprises ou complètement méconnues par le généraliste, notamment chez les patients atteints de pathologies intriquées ou de

syndromes mal définis. Beaucoup de médecins acceptent immédiatement des médicaments nouveaux sans la preuve de leur caractère de réelle innovation, sans contrôle systématique, efficace, pertinent et précoce de leurs effets indésirables sévères, ce qui démontre l'importance et la nécessité de la surveillance après commercialisation.

La « compliance » des malades : l'adhésion des patients à la prescription est très difficile à obtenir, trop difficile à contrôler notamment lors de traitements au long cours ou de médications associées.

Dans la prévention, le rôle éventuel des généralistes demeure totalement inconnu, notamment leurs initiatives et compétences lors d'institution de traitement médicamenteux à long terme ou de prescriptions non pharmacologiques.

Le dosage plasmatique des médicaments : cette technique, difficile à appliquer de façon judicieuse en médecine générale, nécessite une éducation, un esprit critique et des moyens techniques difficiles à conjuguer. Le généraliste s'interroge, à juste titre, sur l'utilité de la connaissance des taux plasmatiques des médicaments habituellement évalués et sur les éventuels effets néfastes cliniques ou économiques de ces dosages (lithium, anti-vitamines K, antidépresseurs, digitaliques, théophylline, antiépileptiques). Le débat reste largement ouvert, et rares sont les opinions claires, indépendantes et didactiques fondées sur la comparaison de la variabilité respective, de la relation concentration-effet, ou de la relation dose-concentration.

La recherche et les essais cliniques en médecine générale : les résultats des essais menés en milieu hospitalier s'avèrent parfois inadaptés à la médecine générale. Les conclusions des nombreux essais menés par ailleurs en pratique de généralistes souffrent généralement d'insuffisance méthodologique et n'aboutissent pas à un progrès efficace de nos bases thérapeutiques. L'amélioration de ces essais présente un important intérêt épidémiologique.

Le rapport coût-bénéfice, impératif catégorique, est extrêmement difficile à établir. Le médicament le plus cher n'est pas forcément le plus efficace et le moins toxique. Le médicament le moins cher n'est pas obligatoirement aussi efficace que ses congénères plus onéreux. Le mauvais usage d'un médicament bon marché peut alourdir les dépenses par l'allongement des durées d'hospitalisation ou d'invalidité liées aux effets indésirables.

L'influence des facteurs extra-pharmacologiques, commerciaux ou non, sur la prescription : l'industrie joue un rôle prépondérant voire exclusif dans l'information pharmacologique délivrée au médecin généraliste. Ce rôle dominant s'étend aussi au choix des essais, à leur organisation, à toute leur stratégie généralement diligentée par le fabricant pour faire connaître le médicament au médecin généraliste, l'inciter pour l'habituer à le prescrire. Ces essais promotionnels et les influences commerciales concourent parfois à modifier ou à dénaturer les informations pharmacologiques.

LA PHARMACOLOGIE CLINIQUE PEUT-ELLE AIDER A LANCER UN PONT ENTRE L'ENSEMBLE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE ET LES MEDECINS GENERALISTES ?

Une expérience en médecine générale constitue, à notre avis, une condition sine qua non pour tout pharmacologue clinicien, extra-hospitalier ou même hospitalier. Une connaissance sérieuse de la logique pharmacologique, base de la pharmacologie clinique, constitue d'autre part une nécessité pour le praticien généraliste, bien que la médecine générale ne soit pas trop consciente de ses besoins en ce domaine. Cette demande reste souvent latente, inconsciente et ne devient patente, évidente, que si le généraliste entre en contact avec la pharmacologie clinique pour y trouver une aide adaptée à son travail de praticien. Des enquêtes devraient déterminer quel médecin généraliste demanderait une consultation, dans quelle circonstance, pour quel type de problème.

La situation actuelle conduit aux propositions suivantes, facteurs potentiels d'amélioration :

Effort d'enseignement

L'enseignement demeure toujours le moyen fondamental pour tenter de combler le fossé qui existe entre la pharmacologie clinique et la médecine générale, dans notre intention incessante de lancer des ponts entre les structures académiques, la médecine des praticiens et le monde du marché. Après la physiologie, quelques aperçus de physiopathologie et quelques données vigoureuses de pharmacologie fondamentale, l'enseignement de la pharmacologie clinique devrait suivre immédiatement pour donner à l'étudiant en médecine le concept de « logique pharmacologique », condition sine qua non d'un exercice approprié de son devoir thérapeutique.

Les enseignements post-universitaires de pharmacologie clinique peuvent et doivent concourir à une amélioration des connaissances du corps des généralistes, à un usage plus rationnel des médicaments face au devoir médical d'un traitement optimal et d'un coût raisonné.

Réciproquement, l'exercice de la médecine libérale permet d'acquérir une expérience précieuse et une compétence réelle qui devraient lui conférer un rôle plus actif en pharmacologie clinique. Un certain nombre de médecins généralistes pourraient ainsi recevoir un entraînement intensif et suivi en pharmacologie clinique pour confirmer leur vocation, devenir capables d'aider leurs confrères et servir d'informateurs en pharmacologie clinique.

Efforts de service

Consultations : le généraliste devrait pouvoir consulter un pharmacologue clinicien, ou toute autre source d'information indépendante sur le médicament, lorsqu'il rencontre un problème spécifique lié à un produit dans une condition singulière (effet indésirable, grossesse, dose, interaction médicamenteuse..). Les Centres de Pharmacovigilance, les Unités de pharmacologie clinique doivent fonctionner comme des Centres d'information sur le médicament en réunissant des pharmacologues cliniciens et des pharmaciens autour de bases de données actualisées dont le besoin devient chaque jour plus patent.

Explorations et tests pharmacologiques : le médecin généraliste devrait pouvoir consulter certains centres de pharmacologie clinique spécialisés pour procéder à des tests de phénotypage, à des vérifications de

pharmacocinétique et déterminer les capacités individuelles métaboliques de leurs patients, la pharmacologie clinique concourt à l'adaptation individuelle de la prescription.

Recherche sur le médicament

L'ampleur de la recherche sur le médicament et le terrain des essais cliniques vont s'étendre en médecine générale dans les années futures. Le développement d'essais relativement complexes, la nécessité d'établir sincèrement des rapports bénéfice/risque réels et d'évaluer la compliance des individus conduisent à des protocoles exigeants et à une large coopération entre pharmacologues et généralistes. Les recherches sur le médicament devraient aussi bénéficier de cette coopération dans d'autres domaines : connaissance et surveillance des effets indésirables, évaluation de l'intérêt des dosages plasmatiques, étude de la consommation de telle classe pharmacologique par tel ou tel groupe humain, comparaison entre moyens pharmacologiques et méthodes non pharmacologiques, prophylactiques et curatives.

Efforts de financement

La plupart de ces propositions soulèvent des exigences financières nouvelles. Des subventions deviennent nécessaires pour soutenir l'indispensable expansion de la pharmacologie clinique et la greffer sur la médecine générale. Sans investissement trop lourd, cette greffe devrait permettre des économies à long terme. En effet, un usage rationnel des médicaments détermine une inflexion de la courbe de croissance des dépenses de santé. Cette influence se trouve démontrée dans les hôpitaux.

En médecine générale, la promotion d'un usage plus rationnel des médicaments, conforme à la logique pharmacologique, devrait permettre de diminuer les dépenses de santé, auprès des personnes âgées notamment. Une coopération suivie entre médecins généralistes et pharmacologues cliniciens devrait aboutir par exemple à la réduction du nombre et de la durée des hospitalisations pour effets indésirables secondaires à un mauvais usage des médicaments.

CONCLUSION

Parfois considérée comme un fossé entre, d'une part, l'enseignement et la spécialisation des hospitalo-universitaires et, d'autre part, la pratique thérapeutique des médecins généralistes, la pharmacologie clinique doit devenir un pont entre ces deux types de communauté et leurs conditions d'exercice. L'analyse de cette nécessaire interprétation conduit à quelques idées-forces que l'on peut éclairer par les termes d'« éducation », de « transfert de logique pharmacologique », de « services », de « recherche », d'« organisation financière »... Dans un premier temps, il faut s'attacher à un premier passage de la pharmacologie clinique, de ses connaissances, de ses techniques, de sa logique vers les médecins généralistes des régions, sous la forme de conseils et d'information. Dans un second temps, il faudrait former un nombre suffisant de médecins compétents en pharmacologie clinique mais travaillant en médecine générale. A court terme, cette stratégie paraît conforme à la vocation, à la compétence et aux exigences professionnelles de la médecine générale, premier relais dans le service de soins. A long terme, cette stratégie doit concourir à la défense et à l'illustration du médicament en France, à la rationalisation du circuit produit-consommation, à la réduction de divers postes médicamenteux ou non des dépenses de santé et à l'amélioration des rapports utilité/risque et bénéfice/coût des médicaments.

BIBLIOGRAPHIE

- DUKES G. (Copenhagen), LUNDE P.K.M. (Oslo), MELANDER A. (Lund), ORME M. (Liverpool), Sjoqvist F. (Stockholm), TOGNONI G. (Milan) & WESSELING H. (Copenhagen) (The WHO working group on clinical pharmacology in Europe). Clinical pharmacology and primary health care in Europe – a gap to bridge. Euro. J. Clin. Pharmacol. 1990 ; 38 : 315-8.

MOTS CLES

● pharmacologie clinique ● médecine générale