

Comment la Pharmacologie est devenue « clinique » puis « sociale »

Avec la collaboration du Pr Jean-Louis Montastruc,  
chef du service de Pharmacologie clinique, faculté de Médecine de Toulouse

# De la faculté à l'hôpital...

La publication récente d'un article rappelant la naissance de la pharmacologie clinique dans notre pays donne l'occasion à *Trait d'Union* de rappeler l'histoire toulousaine de la discipline, dans laquelle notre hôpital et notre université continuent de jouer un rôle de pionnier.



Pr Louis-Camille Soulat.

« **L**a 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. » La définition est du Pr Paul Montastruc, le pionnier toulousain de la discipline.

## Un long chemin...

La pharmacologie est fille de la physiologie. Au début du XX<sup>e</sup> siècle, les nouveaux médicaments ne sont étudiés que sur quelques animaux puis administrés à quelques malades. Cette pharmacologie expérimentale n'entretient aucun contact avec les milieux cliniques. Il faut attendre



Pr Louis Bugnard.

les années 1940 pour que les physiologistes du Karolinska Institute de Stockholm s'interrogent sur l'utilisation du médicament chez l'homme et sur « l'applicabilité » de ces données fondamentales à la pratique clinique.

En France, « la chaire de pharmacologie de la Faculté de médecine de Paris procédait d'une grande et antique tradition mêlant la médecine et la pharmacie, la chimie, la matière médicale et la thérapeutique », écrit le Pr Paul Montastruc. Dans certaines villes, des pharmacologues se rendaient bien à l'hôpital pour y réaliser ponctuellement des explorations biologiques (dosages des gaz du sang, explorations fonctionnelles...). Celles-ci n'étaient pas directement en rapport avec leur discipline. Le cheminement fut long

(voir encadré) avant que l'hôpital ne s'ouvre à ce qui resta longtemps une pure discipline universitaire.

À Toulouse, en 1974, la création du premier service hospitalier français de Pharmacologie clinique sous la direction du Pr Paul Montastruc a été suscitée par le directeur général du CHU de l'époque, M. Méau. Le compte rendu de la commission médicale consultative précise que: « Afin que le pharmacologue médecin (sic) puisse mettre au service de la communauté hospitalière la totalité de ses connaissances et de ses qualités techniques, il a été créé trois groupes de travail qui permettront le développement de ce service dans trois directions: la pharmacovigilance (étude des effets indésirables des médicaments); la pharmacologie bioclinique chargée de l'analyse de l'activité des médicaments et de la participation aux essais thérapeutiques; l'entrée des médicaments à l'hôpital... M. le Président se réjouit de la mise en place d'une telle structure sous la direction d'un chef de service qui travaille en étroite collaboration avec les pharmaciens et les médecins cliniciens ou biologistes. La commission médicale consultative prend acte de cette communication avec satisfaction ».

Aujourd'hui, plus de 25 ans plus tard, la pharmacologie hospitalo-universitaire doit, selon l'analyse du Pr Dangoumau, se préserver d'un toujours possible éclatement dû « aux forces centrifuges résultant de la multiplicité de ses activités », mais expliqué aussi par ses succès: pharmacovigilance, comité du médicament, méthodologie des essais cliniques, suivi thérapeutique, pharmaco-épidémiologie, pharmacodépendance...

## La pharmacologie au CHU de Toulouse aujourd'hui

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 Pr 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,



Pr Paul Montastruc.

► 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 Pr Jean-Louis Montastruc.

La deuxième unité fonctionnelle pharmacodynamie humaine est dirigée par le Pr 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 Pr 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: Pr 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'évaluation 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: Dr 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 Dr 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 1970 par le Pr Jean Cotonat. Cette sixième unité fonctionnelle Pharmacocinétique clinique et toxicologie est placée sous la responsabilité du Pr Georges Houin.

Enfin, depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2002, le Pr 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 activi-

## Quelques dates'

**1747:** l'Anglais James Lind administre six thérapeutiques différentes à douze marins atteints de scorbut répartis par groupes de deux. Au bout d'une semaine, seuls les marins qui avaient mangé des oranges et des citrons étaient guéris. Ce premier essai clinique contrôlé vaut à James Lind d'être considéré comme le père spirituel de la pharmacologie clinique.

**1865:** Claude Bernard publie son *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*: « Un médecin qui essaie un traitement et qui guérit ses malades est porté à croire que la guérison est due à son traitement [...]. Tous les jours, on peut se faire les plus grandes illusions sur la valeur d'un traitement si on n'a pas recours à la méthode comparative. »

**1941 et 1946:** réglementation portant création des spécialités pharmaceutiques et du visa préalable à leur commercialisation.

**1960:** réforme Debré, création des CHU et intégration possible des universitaires dans les services hospitaliers. Comme il n'existe pas de structure hospitalière de pharmacologie à cette époque, les pharmacologues s'intègrent dans des services relevant d'autres disciplines (comme l'exploration fonctionnelle ou la biochimie).

**1964:** déclaration d'Helsinki de l'OMS, référence incontournable en matière d'essais des médicaments chez l'homme.

**1965:** première directive européenne et création de l'AMM (autorisation de mise sur le marché).

**1969:** création de l'Association des pharmacologues et premiers concours après la réforme

des recrutements. 15 postes de professeurs de pharmacologie sont proposés sur la liste d'aptitude en pharmacologie, discipline désormais présente dans la quasi-totalité des CHU. L'enseignement se tourne vers la pharmacologie clinique.

**1970:** rapport technique n° 446 de l'OMS sur la pharmacologie clinique (aucun Français ne figure dans le groupe de travail).

**1972:** nouveaux protocoles relatifs aux essais cliniques des médicaments (le précédent arrêté sur les essais pharmacologiques et toxicologiques datait de 1927...).

**1973:** création des premiers Centres hospitaliers de pharmacovigilance (et du Centre national de pharmacovigilance, qui sera ensuite supprimé). Création du premier Comité hospitalier du médicament au sein des Hôpitaux de Bordeaux (à l'initiative du professeur de pharmacologie Jacques Dangoumau). Le premier Comité du médicament des Hôpitaux de Toulouse sera mis en place en 1975 par le Dr Jacques Sylvestre (pharmacien chef des Hôpitaux) et le Pr Paul Montastruc.

**1974 (décembre):** création des deux premiers services de pharmacologie clinique à Toulouse (chef de service: Pr Paul Montastruc) et à Bordeaux (chef de service Pr Jacques Dangoumau). C'est la première fois que la dénomination de Pharmacologie clinique apparaît dans un texte institutionnel. L'intitulé de « service » et non plus de « laboratoire » ne passa pas inaperçu à l'époque.

**Il n'est pas fortuit que [la Pharmacologie clinique] fondée sur le libre examen et la nécessité de la preuve ait vu le jour dans les pays scandinaves et anglo-saxons, et non dans les pays latins comme la France où le respect de l'autorité du magister restait entier. Faut-il, paraphrasant Max Weber, faire de la Pharmacologie clinique une science protestante ?**

tés 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<sup>3</sup>.

### **Les précurseurs toulousains**

Le Pr Louis-Camille Soula occupa la chaire de physiologie de la faculté de médecine de Toulouse de 1935 à 1962. Dès 1910, il avait découvert, aux côtés de ses maîtres J.-E. Abelous, E. Bardier et F. Laporte, l'existence des kinines. Marqué par son séjour dans le laboratoire de Sir Henry Dale à Hampstead, il reconnut très tôt les mérites de la physiologie et de la pharmacologie anglaises, de la neurophysiologie en particulier. « Il avait pressenti le développement des sciences du médicament et le glissement de la physiologie vers la pharmacologie<sup>4</sup>. » Il fait créer en 1937 la

première chaire française de pharmacodynamie pour Louis Bugnard, avec qui il poursuivra ses recherches expérimentales sur l'équilibre glycémique.

Le Pr Louis Bugnard, d'origine ariégeoise comme son maître L.-C. Soula, se forma, lui aussi, à l'esprit anglo-saxon en tant que « Rockefeller fellow » dans le laboratoire du Prix Nobel, A.V. Hill. Il fondera l'Institut national de l'hygiène (INH), précurseur de l'Inserm.

Il fallut attendre les années 1950 pour que les physiologistes développent l'enseignement de la pharmacologie médicale. Ainsi, le Pr Antoine Baïssat introduisit l'enseignement du médicament à Toulouse et, au-delà, par son rayonnement, dans les facultés de médecine de France. Professeur de physiologie appliquée et de pharmacologie, il fit progresser la physiologie de la digestion, de la régulation glycémique, de la soif, de l'exercice physique ainsi que la pharmacologie neuro-endocrinienne (étude des systèmes neurohypophysaires et orthosympathiques).

Par excellence, la pharmacologie dut savoir s'affranchir d'un certain « mal français » : « Il n'est pas fortuit que [la Pharmacologie clinique] fondée sur le libre examen et la nécessité de la preuve ait vu le jour dans les pays scandinaves et anglo-saxons, commente le Pr Dangoumau, et non dans les pays latins comme la France où le respect de l'autorité du magister restait entier. Faut-il, paraphrasant Max Weber, faire de la pharmacologie clinique une science protestante ? » ■

- 1 Pr J. Dangoumau, « Origines de la pharmacologie clinique en France », *Thérapie*, 2002, 57, 6-26.
- 2 Prs Paul Montastruc et Olivier Rascol, « Pharmacologie clinique et médecine générale, un pont et non plus un fossé ! », *La Lettre du Pharmacologue*, 1991, 5, 173-5.
- 3 Lire « Médicament et société : Qu'est-ce que la pharmacologie sociale ? », *Toulouse Info Santé - Bulletin d'informations épidémiologiques*, Service d'hygiène et de santé de la Mairie de Toulouse, n° 67, septembre 2002.
- 4 Pr Paul Montastruc, « Un grand précurseur des sciences pharmacologiques à la faculté de médecine de Toulouse, Louis-Camille Soula », *La Lettre du Pharmacologue*, 1992, 6, 3-4.