

Pharmacologie

LAS - 2025/26

TUTORAT RENNAIS

Nous vous rappelons que pour chacune des UE PASS/L.AS, les évaluations portent uniquement sur les éléments produits par les enseignants lors de l'année universitaire en cours (diaporamas projetés pendant les cours, informations données oralement, supports déposés sur moodle, ...).

Ainsi, ces livrets, mêmes s'ils sont basés sur les cours des enseignants, sont réalisés par nos équipes de tuteurs et tutrices : les erreurs sont possibles. Ce livret élaboré par le tutorat n'est pas opposable en cas de litige.

SOMMAIRE

INTRODUCTION PHARMACOLOGIE 6
LES COURS 6
EXAMEN 6
ENSEIGNANTS 7

METHODOLOGIE EN PHARMACOLOGIE 8

HISTOIRE DU MEDICAMENT 9

STRUCTURES DE REGULATION DU MEDICAMENT 11
INSTANCES 11

DEFINITION ET STATUT DU MEDICAMENT 14
III- LES DIFFERENTES CATEGORIES JURIDIQUES DE MEDICAMENTS 14

PHARMACO-ECONOMIE 16
EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE 16

CIBLES ET MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS 18
I - INTRODUCTION 18
II – CIBLES DES MEDICAMENTS 19
III. PHARMACOMETRIE / QUANTIFICATION DES EFFETS 25

CONCEPTION DU MEDICAMENT 27
PARTIE 1 27
PARTIE 2 32

DEVELOPPEMENT CLINIQUE DES MEDICAMENTS 37
I-LES PHASES DU DEVELOPPEMENT CLINIQUE 37

III - LA RECHERCHE 38

PHARMACO-DYNAMIE 40

I- DEFINITION DE LA PHARMACODYNAMIE 40

II- BASES DE LA RELATION CONCENTRATION-EFFET 40

III- INTERACTION MEDICAMENT-RECEPTEUR : LOI D'ACTION DE MASSE 41

IV- RELATION CONCENTRATION - EFFET 41

V- AGONISTE ET ANTAGONISTE 42

VI- EXPLORATION DE LA RELATION CONCENTRATION - EFFET 43

VII- COMPARAISON DES AGONISTES 43

VII- INTERET DU MODELE 43

VIII- SIGNIFICATION SELON LE TYPE D'EFFET 44

IX- ANTAGONISTES 44

X- INDEX THERAPEUTIQUE 44

XI- CONCLUSION 45

PHARMACO-CINETIQUE 47

I - ABSORPTION → INTESTIN 47

2) BIODISPONIBILITE 49

II - DISTRIBUTION 51

III - ÉLIMINATION = METABOLISME + EXCRETION 53

NOTES PERSONNELLES 55

PHARMACOVIGILANCE ET PHARMACOEPIDEMIOLOGIE 56

I) PHARMACOVIGILANCE 56

II. PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE 58

REGLES DE PRESCRIPTION 60

LES DIFFERENTS TYPES D'ORDONNANCES : 60

B. CLASSEMENT DES MEDICAMENTS 61

ASPECTS SOCIETAUX ET ECONOMIQUES 63

I-ASPECTS SOCIETAUX DES PRODUITS DE SANTE 63

II - ASPECTS ECONOMIQUES DES PRODUITS DE SANTE 64

B- STRATEGIE DE FUSION DES GRANDS GROUPES MONDIAUX 65

C - LES MEDICAMENTS D'ORIGINE BIOLOGIQUE 65
D, E, F 66

BON USAGE DU MEDICAMENT (PR. OGER) 68
I - DEFINITION 68
II - LES REFERENTIELS 68
III- RESUME DU RCP 70
NOTES PERSONNELLES 70

BON USAGE DU MEDICAMENT (PR. BACLE) 71
LES ÉVENEMENTS INDESIRABLES LIES AUX SOINS 71
II - PLACE DES MEDICAMENTS DANS LES EVENEMENTS INDESIRABLES LIES AUX SOINS 72
II- ACTEURS DU BON USAGE 73
III- AMELIORATION DU BON USAGE DES MEDICAMENTS 75
IV- MESUSAGE (VOLONTAIRE) 79

INTRODUCTION PHARMACOLOGIE

PRESENTATION DE LA MATIERE

Bienvenue à toi sur ton livret de Pharmaco !

Tu vas voir, c'est une matière très intéressante, prenons un exemple tout bête, tout le monde a déjà pris un médicament mais que sait-on vraiment de celui-ci ?

Tu vas découvrir tout au long du premier semestre : la conception du médicament jusqu'à sa mise sur le marché suivi de sa surveillance. Tu vas aussi découvrir le mode d'action des médicaments et leur devenir dans l'organisme…

Tu as compris que le programme est très vaste et chaque chapitre est différent.

La super équipe de tuteurs sera là pour t'entrainer avec de nombreux QCM et tu pourras nous poser toutes tes questions (aux conférences mais aussi sur le forum).

Si tu souris à la pharmaco, elle te sourira en retour à l'examen ;)

LES COURS

Vous avez **25h** de cours magistraux pour parcourir le programme.

Enfin, l'UE 5 ne représente que **3 ECTS mais elle n'est pas à négliger pour autant.** Au contraire, je dirai même que c'est une matière qui peut faire la différence.

EXAMEN

L'épreuve de phar de PASS est composée de **20 QCM** auxquels vous devez répondre en **30 minutes.**

Normalement, à peu près tous les chapitres sont traités (14 chapitres au total) ce qui veut dire que plusieurs QCM peuvent porter sur un même chapitre (petit comme gros).

En **L.AS**, vous aurez comme les autres matières un total de **15 QCM**

ENSEIGNANTS

Pr. Oger	• Structures de régulation du médicament • Pharmacovigilance et Pharmaco-épidémiologie • Bon usage du médicament (**PASS**) • Règles de prescription	Ses cours changent peu d'une année à l'autre et sont plutôt tournés vers l'aspect juridique.
Pr. Laviolle	• Développement clinique des médicaments • Pharmacodynamie	Chapitre très intéressants mais ils restent très riches en informations donc attention Pour la pharmacodynamie il est important de maîtriser les courbes.
Pr. Bacle	• Définition et statut du médicament • Bon usage du médicament (2) (**PASS**) • Pharmaco-économie (**PASS**) • Aspect sociétaux et économiques	Chapitres contenant beaucoup de chiffres (changeant chaque année) qu'il faut connaître ! Ces quatre chapitres sont complexes
Pr. Lemaitre	• STP : Suivi thérapeutique pharmacologique	Nouveau cours de cette année, pas d'informations pour le moment
Pr. Gicquel *(Responsable de l'UE)*	• Conception et développement pré-clinique du médicament	Ce cours demande de connaitre de noms de médicaments
Pr. Bruyère	• Pharmacocinétique • Histoire du médicament (**PASS**)	2 chapitres complètement opposés, l'un où beaucoup de dates devront être apprises et un autre chapitre très dense qui reprend aussi des principes de l'UE2 Biologie cellulaire
Pr. Le Daré	• Cible et mécanismes d'action des médicaments	Ce cours reprend un chapitre de l'UE2 de Biologie cellulaire

METHODOLOGIE EN PHARMACOLOGIE

La pharmaco est une matière à **par cœur** mais apprendre bêtement les notions (surtout l'aspect juridique de certains chapitres) te fera tout confondre et tomber dans les pièges.

C'est pourquoi il faut bien comprendre les chapitres mais ce n'est pas trop compliqué (et nous serons là pour t'aider). C'est une UE avec un petit taux horaire qui se glissera par-ci par-là dans vos matinées de cours avec les grosses UE (type Biocell/histo).

Notre conseil, bien que cela peut te sembler bizarre, c'est de travailler la pharmaco au même titre que les autres UE. Ne commence pas à la mettre de côté car tu accumules du retard par exemple. Les chapitres sont assez courts donc dès que tu as un moment, révises-en un !

Apprends les chapitres au fur et à mesure et entraîne-toi régulièrement, une des clés pour réussir est de faire beaucoup de conférences classées, d'aller aux conférences et de faire un max d'annales quand le concours approche. C'est ainsi que l'automatisme s'installera.

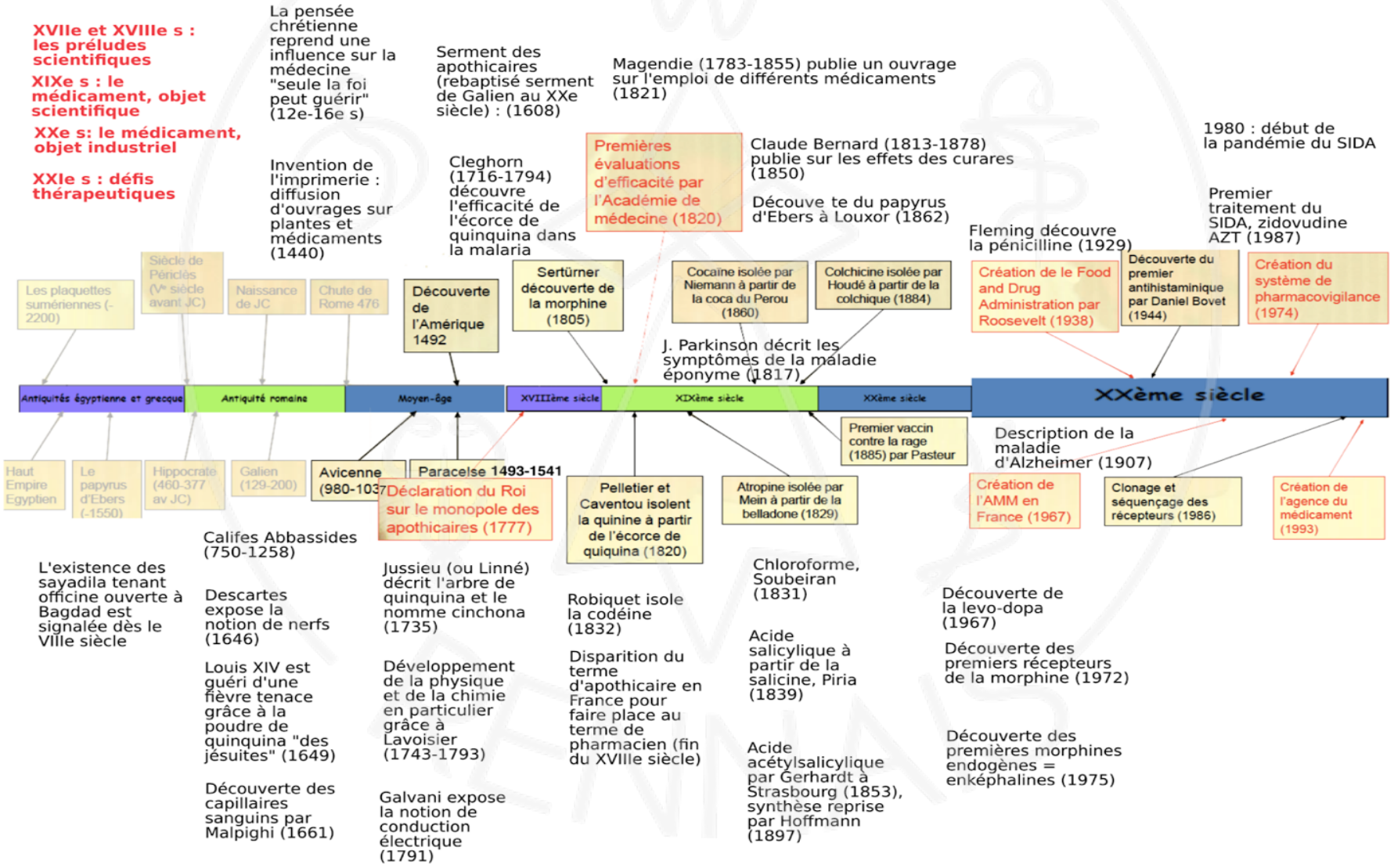
Ce qui peut être sympa de faire lorsque tu travailles, c'est de "couper avec de la pharmaco", après avoir révisé un gros chapitre (tel que le tissu sanguin en histo oups), fais "les règles de prescription" qui est facile pour reposer ton cerveau puis continue dans ton programme du jour.

Pour terminer, si tu t'entraînes beaucoup (QCM, QCM encore et toujours) et que tu apprends régulièrement tes chapitres, la pharmaco n'a qu'à bien se tenir !

HISTOIRE DU MEDICAMENT

Ce chapitre se résume à bien apprendre chacune des dates ainsi que les personnes derrière ces événements.

La difficulté : ne pas s'emmêler les pinceaux mais cette frise remet tout en place ;)



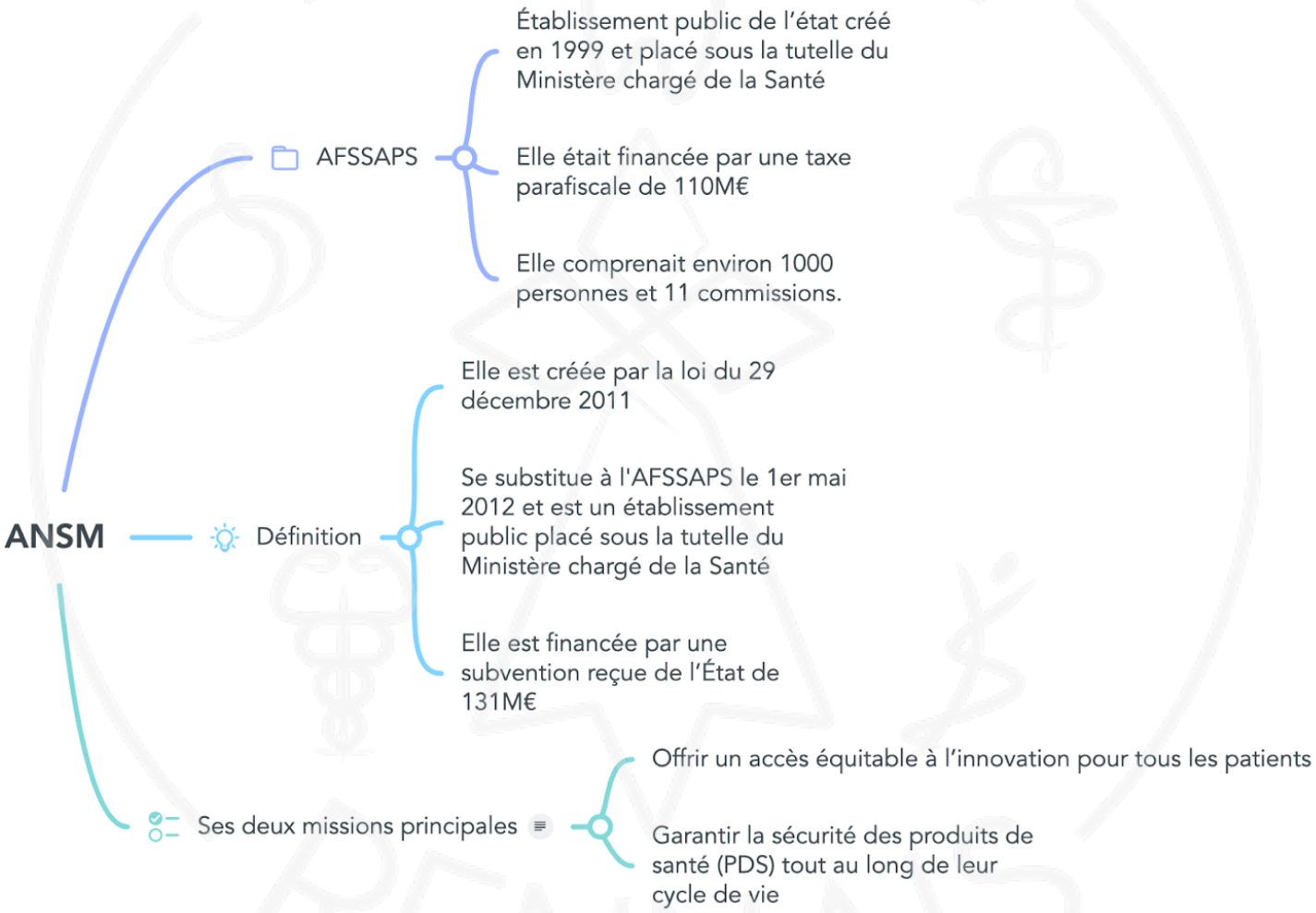
Notes personnelles

STRUCTURES DE REGULATION DU MEDICAMENT

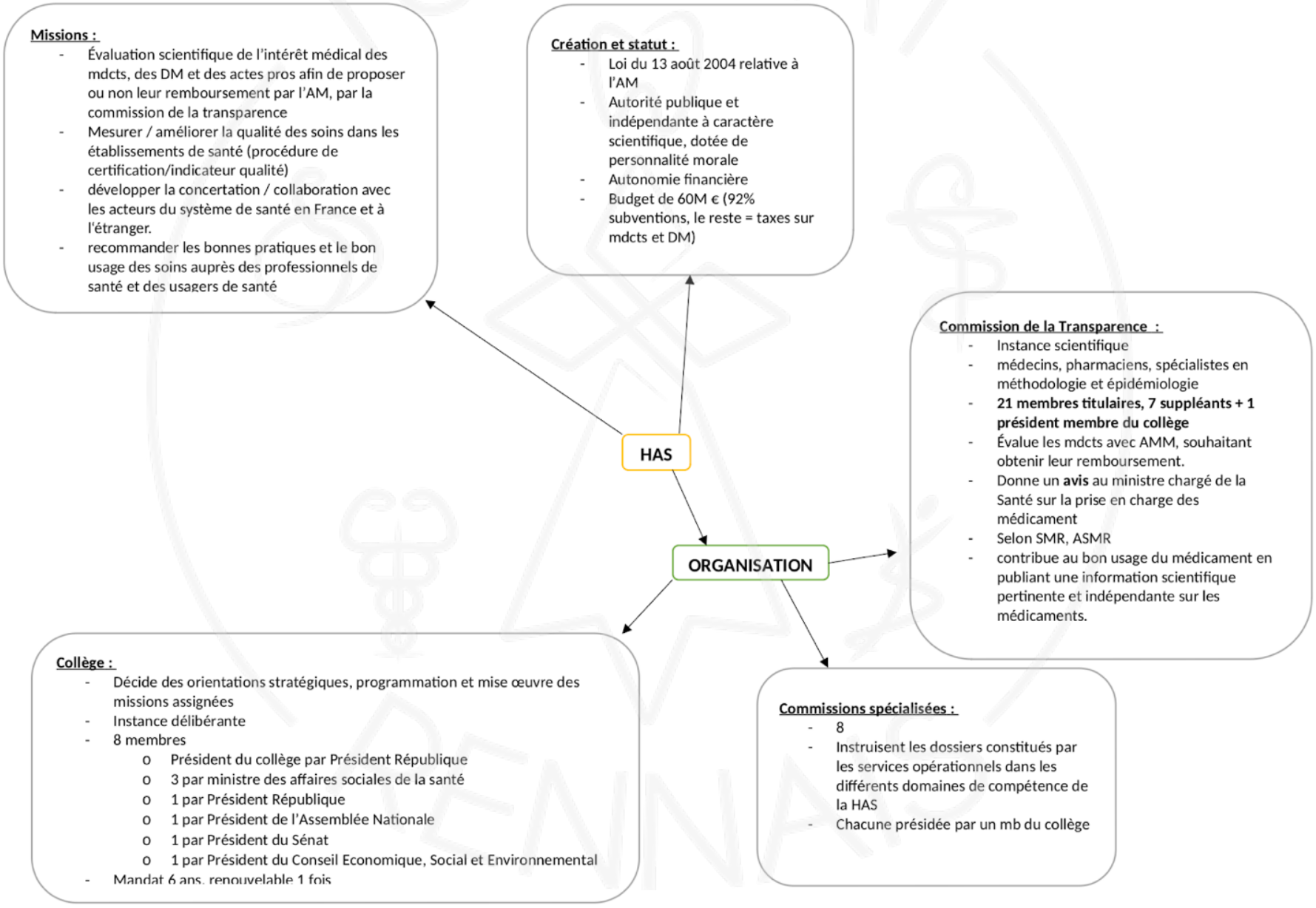
CHAPITRE CRUCIAL ! HAS, ANSM, SMR, ASMR, dates de création, financement, rôle de chacun, cela doit être maîtrisé, ces notions tombent chaque année !

INSTANCES

A – AFSSAPS et ANSM



B - HAS


Missions :
- Évaluation scientifique de l'intérêt médical des mdcts, des DM et des actes pros afin de proposer ou non leur remboursement par l'AM, par la commission de la transparence
- Mesurer / améliorer la qualité des soins dans les établissements de santé (procédure de certification/indicateur qualité)
- développer la concertation / collaboration avec les acteurs du système de santé en France et à l'étranger.
- recommander les bonnes pratiques et le bon usage des soins auprès des professionnels de santé et des usagers de santé
Création et statut :
- Loi du 13 août 2004 relative à l'AM
- Autorité publique et indépendante à caractère scientifique, dotée de personnalité morale
- Autonomie financière
- Budget de 60M € (92% subventions, le reste = taxes sur mdcts et DM)
HAS
ORGANISATION
Commission de la Transparence :
- Instance scientifique
- médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie
- 21 membres titulaires, 7 suppléants + 1 président membre du collège
- Évalue les mdcts avec AMM, souhaitant obtenir leur remboursement.
- Donne un avis au ministre chargé de la Santé sur la prise en charge des médicament
- Selon SMR, ASMR
- contribue au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.
Collège :
- Décide des orientations stratégiques, programmation et mise œuvre des missions assignées
- Instance délibérante
- 8 membres
  - Président du collège par Président République
  - 3 par ministre des affaires sociales de la santé
  - 1 par Président République
  - 1 par Président de l'Assemblée Nationale
  - 1 par Président du Sénat
  - 1 par Président du Conseil Economique, Social et Environnemental
- Mandat 6 ans, renouvelable 1 fois
Commissions spécialisées :
- 8
- Instruisent les dossiers constitués par les services opérationnels dans les différents domaines de compétence de la HAS
- Chacune présidée par un mb du collège

Notes personnelles

DEFINITION ET STATUT DU MEDICAMENT

Un chapitre où chaque détail compte, il contient beaucoup de notions, de catégories et d'exemples. Compte tenu de sa densité, il faut l'apprendre petit à petit. Bien être au clair sur **les alinéa et le rôle du médicament**. Ce tableau récapitulatif résume les **différentes catégories juridiques de médicaments.**

III- LES DIFFERENTES CATEGORIES JURIDIQUES DE MEDICAMENTS

TYPE DE PREPARATION	CONDITION DE MISE SUR LE MARCHÉ	MODE DE PRÉPARATION	DÉLIVRANCE	INSCRIPTION
INDUSTRIELLE (PI)	AMM	A L'AVANCE		PHARMACOPÉE
MAGISTRALE (PM)	Ø D'AMM	EXTEMPORANÉE, INDIV, PUI + OFFICINE	PRESCRIPTION UN SEUL PATIENT	
OFFICINALE (PO)	Ø AMM	À L'AVANCE OFFICINE ; UTILISATION DE MPUP	Ø PRESCRIPTION VENTE LIBRE (sauf substances vénéneuses)	PHARMACOPÉE + FORMULAIRE NATIONAL
HOSPITALIÈRE (PH)	Ø AMM DÉCLARATION AUPRÈS ANSM	À L'AVANCE, STANDARDISÉ EN SÉRIE PUI	PRESCRIPTION	PHARMACOPÉE
MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE	AMM ALLÉGÉE	ETUDE DE BIODISPONIBILITÉ PR MONTRER LA BIO-ÉQUIVALENCE	DROIT DE SUBSTITION DU PHARMACIEN	PHARMACOPÉE
MÉDICAMENT HOMÉOPATHIQUE	Ø AMM / AMM ALLÉGÉE / ENREGISTREMENT ANSM	INDUSTRIEL (magistral, officinale)		PHARMACOPÉE
		ARTISANALE		
MÉDICAMENT À BASE DE PLANTES	AMM DEPUIS ?/05/2011	PA exclusivement d'origine végétale		
MÉDICAMENT RADIO-PHARMACEUTIQUE	AMM POUR LES SPÉ PHARMACEUTIQUES AMM POUR G,T,P	EXTEMPORANÉE PAR RADIOPHARMACIENS PUI AUTORISÉES		
MÉDICAMENT IMMUNOLOGIQUE	AMM	INDUSTRIE		
MÉDICAMENT BIOLOGIQUE	Ø			

COSMÉTIQUES		Ø AMM Dossier technique à dispo de l'ANSM	Formules déclarées au centre anti-poison	COSMÉTO-VIGILANCE
PRODUITS CELLULAIRES À FINALITÉ THÉRAPEUTIQUE (PCFT)	SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES = MÉDICAMENTS	AMM	En industrie	PHARMACO-VIGILANCE
PRODUITS CELLULAIRES À FINALITÉ THÉRAPEUTIQUE (PCFT)	PRÉPARATION DE THÉRAPIE CELLULAIRE = NON MÉDICAMENTS	AVIS DE L'Agence de Biomédecine (AdB)	Fabrication artisanale Autorisation de l'ANSM (après l'avis de l'AdB)	BIO-VIGILANCE
PRODUITS SANGUINS LABILES (PSL)	PAS DES MÉDICAMENTS CAR NON STABLES !!	Liste de PSL fixée par l'ANSM après avis de l'EFS	Sang total, plasma, cellules sanguines d'origine humaine issues du sang du donneur	HÉMO-VIGILANCE
PRODUITS THÉRAPEUTIQUES ANNEXES		Autorisation de l'ANSM	Règles de bonnes pratiques	BIO-VIGILANCE

P.S : vive la pharmaco ;)

TYPE DE PRODUIT	STATUT	CONDITION DE MISE SUR LE MARCHÉ	MODE DE PRÉPARATION	TYPE DE VIGILANCE
DISPOSITIF MÉDICAL (DM)		Ø AMM Responsabilité du fabricant Marquage CE	Ø de monopole professionnel	MATÉRIO-VIGILANCE
DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO (DMDI)		Ø AMM Responsabilité du fabricant Marquage CE	Ø de monopole professionnel	RÉACTO-VIGILANCE

Notes personnelles

PHARMACO-ECONOMIE

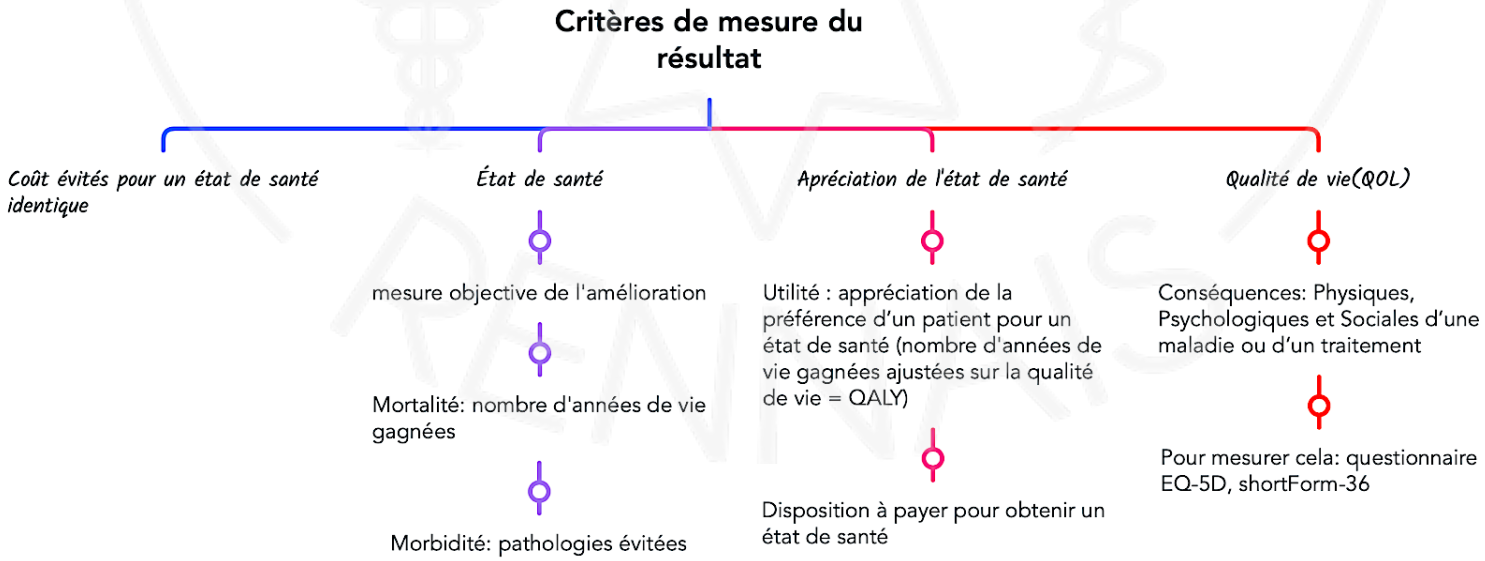
Le grand I de ce chapitre est rempli de chiffres qu'il faut bien maîtriser et qui changent chaque année donc attention. Voici en tableaux recap les autres points clés de ce chapitre.

EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE

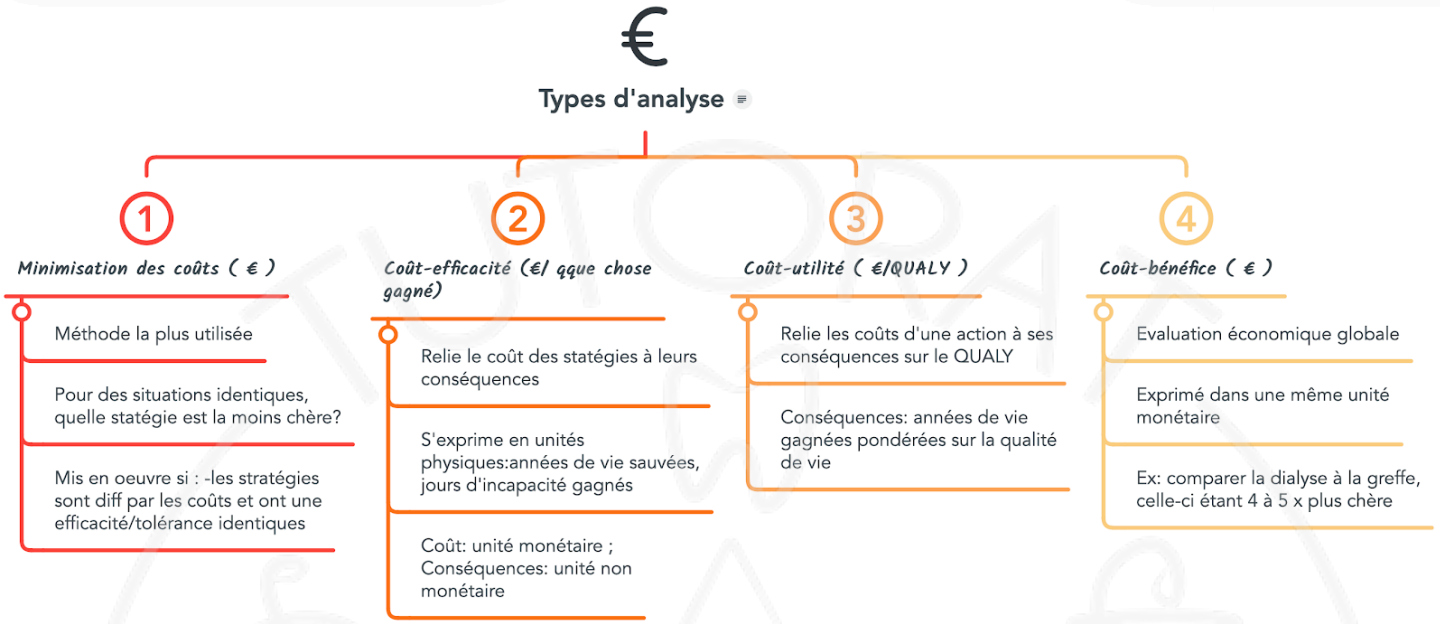
Types de coûts pris en compte

DIRECTS	INDIRECTS	INTANGIBLES
• Directement imputables à la pathologie et/ou à sa prise en charge • Malades en hospitalisation et/ou en ambulatoire • Coûts médicaux et non médicaux	• Conséquences négatives indirectement induites par la pathologie ou son traitement • Perte de productivité, coût de substitution	• Conséquences sociales ou psychologiques induites par la pathologie ou son traitement • Bien-être du patient et/ou de son entourage • Préjudice psychologique • Altération de la qualité de vie (QOL)
Valorisation monétaire aisée	Valorisation monétaire délicate	Valorisation monétaire très difficile

Critères de mesure du résultat



Type d'analyse



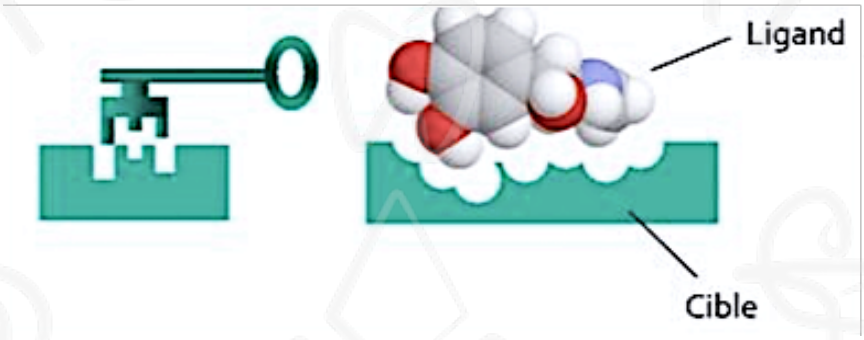
Notes personnelles

CIBLES ET MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS

Ce chapitre est complexe et s'apparente à de la biocell, surtout que chaque exemple de médicament/molécule peut tomber et il faut savoir à quelle catégorie de récepteur/canal/pompe/enzyme il appartient.

I - INTRODUCTION

Comment agissent les médicaments ?



Il s'agit d'une **action clé / serrure.** Le *ligand* (faisant partie du médicament) trouve un *récepteur* qui lui est adapté est l'active.

On dit qu'il existe une *complémentarité physico-chimique* (**structurale** et **électronique**) entre le ligand et le récepteur.

Il y a une liaison qui peut être :

- **Covalente** (irréversible)
- **Non covalente** (liaisons ioniques, hydrophobes, hydrogènes…)
- Il en résulte une **réponse de la cellule** : ainsi le PA entraine une **cascade d'évènements** aboutissant à un **effet pharmacologique** (signalisation, intracellulaire la plupart du temps)

Ligands de cibles connues : 95 %
Bromazépam (**Lexomil**) → récepteur GABA-A
Ramipril (**Triatec)** antihypertenseur → enzyme de conversion de l'angiotensine II (inhibe l'enzyme)

Une même cible peut fixer plusieurs médicaments :
Dobutamine : Agoniste récepteurs Bêta : traitement de l'arrêt cardiaque
Propranolol : βBloquant, antagoniste des récepteurs bêta (avlocardyl) TTT de la tachycardie : • Fixation sur les récepteurs adrénergiques (antagoniste) • Diminue la contractilité cardiaque • Même cible que l'adrénaline mais effets opposés

Médicaments n'interagissant pas avec une cible moléculaire :
Agents de modification du pH sanguin ou du pH de l'estomac : • *Bicarbonate de sodium*. Échange d'ions H+ (acido-basique)
Le *surfactant pulmonaire* : administré pour compenser l'immaturité pulmonaire chez le Nouveau-né. Supplémentation du surfactant pulmonaire.

II – CIBLES DES MEDICAMENTS

Les Récepteurs

Il existe plusieurs types de récepteurs : membranaires, cytosoliques, nucléaires.

Il y a plusieurs types de R sur une même cellule :
R adrénergiques et cholinergiques sur les c musculaires. Donc l'effet cellulaire = synthèse des effets

Variation quantité et la fonctionnalité des R :
Pathologies : personnes dépressives présentent moins de R
TTT médicamenteux chroniques : Tolérance aux Benzodiazépines ou Opiacés → désensibilisation, diminution du nombre de R sur la cellule

Ligands des récepteurs :

Neuromédiateurs (ou **neurotransmetteurs**)	
Hormones : sécrétées par les cellules endocrines	Insuline, glucagon, cortisone, hormones thyroïdiennes
Autacoïdes : sécrétées par des cellules non neuronales, elles agissent sur des cellules proches	Histamine, sérotonine (neuromédiateur / autacoïde)

Xénobiotiques *(Molécules étrangères (xenos) à l'organisme vivant)*	
Antagoniste : bloque l'effet du ligand naturel	propranolol sur R bêta adrénergiques
Agoniste : reproduit l'effet du ligand naturel	nicotine sur R cholinergique nicotinique
Modulateur allostérique : fixation sur un site différent de celui de l'agoniste naturel	benzodiazépines (BDZ) sur le R GABA-A = modification du R = le R canal GABA s'ouvre plus facilement qu'en absence de BDZ

Récap : Tableau des différents récepteurs et leurs ligands :

	Nom	Cibles	Type	Effet
Récepteur Membranaires	*Nicotine :*	R Nicotinique cholinergique → R Canal Ionique	Agoniste	Compétition avec l'ACH → Entrée de Na^+
	Acide Gamma amino butyrique	R Canal Cl - → R Canal Ionique		Fixation du GABA → entrée ion CL - = Hyperpolarisation Si cellule musculaire = relaxation
	Benzodiazépines (VALIUM)/ *Bromazépam* (Lexomil)	R GABA – A → R Canal ionique	Modulateur Allostérique	Effet anxiolytique (Myorelaxant, anti-épileptique) → ↑ entrée de Cl- + ↑ hyperpolarisation
	Insuline	Récepteur de l'Insuline → R Récepteur à activité Tyrosine kinase		Phosphorylation sur la Tyrosine → Entrée d'insuline
	TGF = transforming growth factor	Récepteur du TGF → R Récepteur à activité Sérine/ Thréonine kinase		Phosphorylation sur la Sérine/ Thréonine → Entrée de TGF
	Peptide natriurétique ANP	Récepteur au peptide natriurétique ANP → R Récepteur à activité guanylate cyclase		Catalyse la dégradation du GTP en GMPc → Augmente l'élimination urinaire du sodium
	Salbutamol (Ventoline)	R β2 Adrénergique → RCPG	Agoniste	Bronchodilatateur (Crise asthme)
	Tramadol (Gi)	R μ aux opiacés couplé à Gi → RCPG	Agoniste	Ttt antalgique (opiacés) • Ssu α → inhibe adenylate cyclase • Ssu **β-γ** → ↓ Ca^{2+} → ↓ exocytose de médiateurs + ↓ douleur
	Losartan (Cozaar)	R AT1 Angiotensine 2 (*enzyme de conversion de l'Angiotensine 2*) → RCPG	Antagoniste	↓ HTA

Récepteur Cytosolique	*Hormone de Croissance GH*	Récepteur de Hormone de Croissance GH → *R Récepteur à activité Tyrosine kinase*		Phosphorylation sur la Tyrosine → *Entrée de GH*
	Interleukine 1	R Interleukine 1 → *R Récepteur à activité Sérine/ Thréonine kinase*		Phosphorylation sur la Sérine/ Thréonine → *Entrée de IL1 (médiateur pro inflammatoire)*
	Monoxyde d'azote (NO)	R Monoxyde d'azote → *R Récepteur à activité guanylate cyclase*		→Fixation sur son R cytosolique = vasodilatation *INOmax* Gaz No = TTT hypertension artérielle pulmonaire Trinitrine (Nitriderm) = TTT de la crise d'angor

Récepteur Nucléaire	*Glucocorticoïdes* : *Prednisone* (Cortansyl)	R aux corticoïdes		Anti-inflammatoire stéroïdien
	Oestroprogestatif de synthèse	R Œstrogènes/ Progestérone	Agoniste	Contraceptif

Canaux ou protéines à perméabilité membranaire

Exemples de médicaments ciblant les protéines de perméabilité membranaire :

Canaux	Organe	DCI	Classe thérapeutique
x	Estomac	*Omeprazole*	Anti-acide
NA+/K+ ATPase	Cœur	*Digoxine*	Digitalique cardiotonique
Échangeur NA+/H+	Rein	*Amiloride*	Diurétique
Co-transporteur NA+/K+/Cl-	Rein	*Furosémide*	Diurétique

Enzymes

Enzymes des grandes voies métaboliques	*Statines* (Atorvastatine – Tahor) : • Hypocholestérolémiants • Inhibitrices de la HMG-CoA réductase
Enzymes impliquées dans le métabolisme des médiateurs	*Rivastigmine* (Exelon) : • Médicament de la maladie d'Alzheimer • Inhibiteur de la cholinestérase (dégradant l'AcH)
Enzymes des voies de signalisation cellulaire	*Aspirine*, *Ibuprofène* : • Inhibiteur de la cyclo-oxygénase ou COX • Diminue la formation des prostaglandines (diminue fièvre, douleur, inflammation…)

Enzymes bactériennes :	*Pénicillines* : • Inhibent les transpeptidases (enzyme nécessaire à la synthèse de la paroi bacterienne)
Enzymes virales	*Oseltamivir* (Tamiflu) : • Actif sur les neuraminidases (grippe)
Enzymes fongiques ou parasitaires	*(Pas d'exemple)*

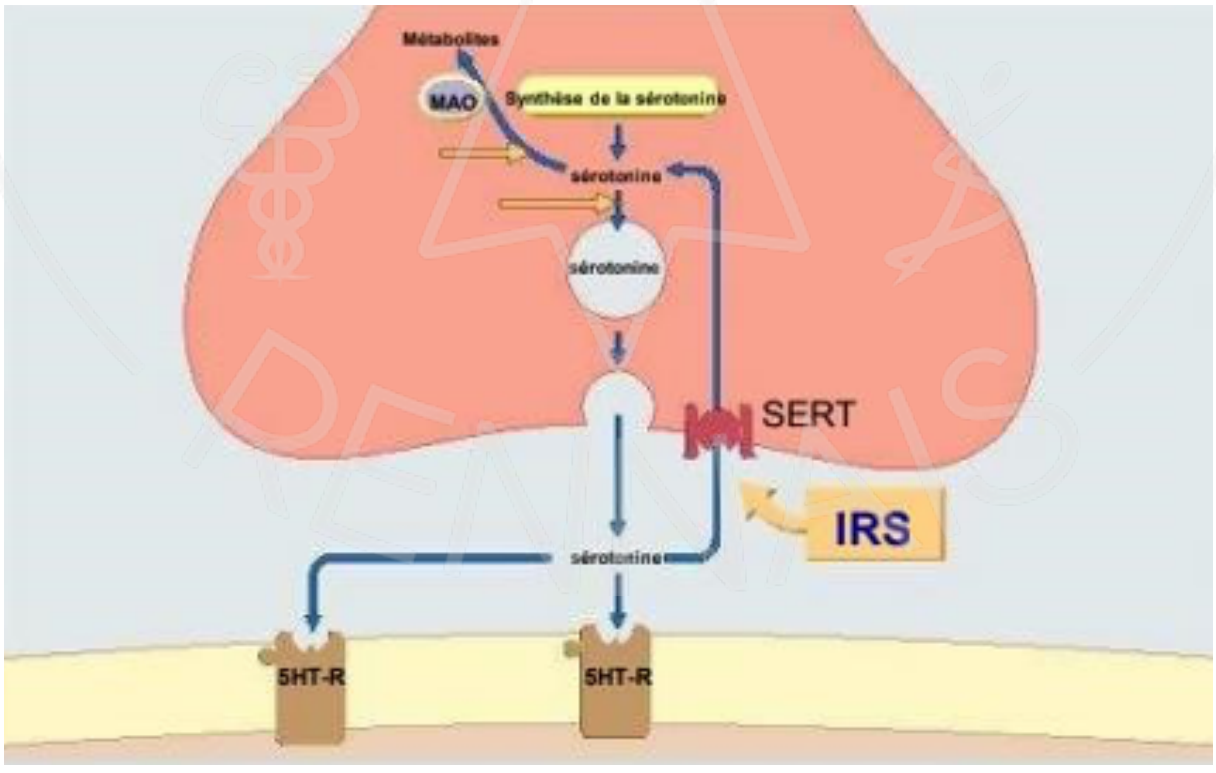
Les Transporteurs

Les **transporteurs** peuvent aussi être la cible de médicaments qui vont empêcher leurs effets

Ex : Le transporteur SERT permet la recapture de la sérotonine dans la fente synaptique mais cet effet est inhibé par l'action d'un IRS (Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine).

Il existe deux types **d'IRS** :

- **Sélectif** : antidépresseur, ex : *Fluoxétine (PROZAC).*
- **Non Sélectif** : adrénaline, dopamine : cocaïne → effet psychostimulant.



III. PHARMACOMETRIE / QUANTIFICATION DES EFFETS

Ensemble des méthodes permettant de mesurer l'amplitude de l'effet des médicaments (sélectivité, affinité, activité).

1 - Sélectivité

La sélectivité est l'affinité préférentielle pour une cible par rapport à une autre. C'est la capacité que le ligand a à se lier à sa cible

2 - Affinité

Définit par *l'affinité chimique* ou la force de réaction entre deux composés chimiques. Elle dépend de la structure chimique des composés, exemple : liaison hydrophile, covalente…

Définit par un modèle mathématique : **la loi d'action de masse.**

Permet de quantifier l'interaction entre un **ligand** et son **récepteur**.

- **Ka** = constante d'association : 1/Kd.
- Kd = constante de dissociation = concentration molaire du ligand permettant d'occuper 50% des récepteurs, exprimé en mol/L.

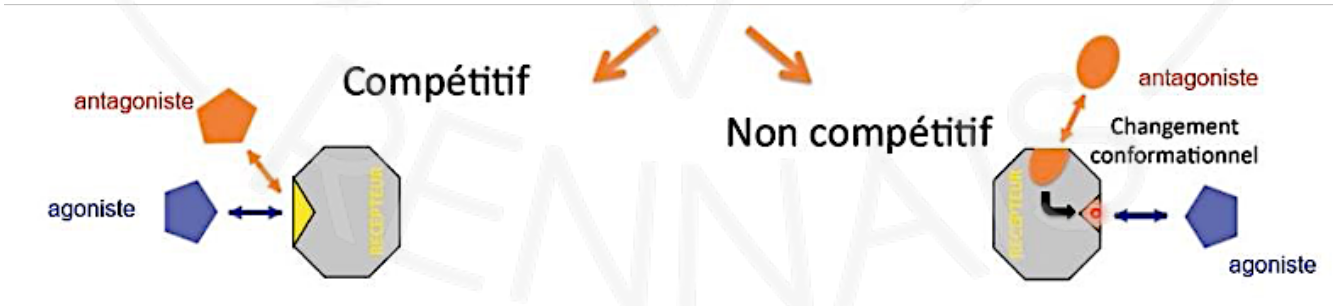
3 - Activité

Réponse fonctionnelle du médicament :

- La même que celle de la molécule naturelle = *agoniste* (partiel ou total)
- Ou différente = *antagoniste* :

2 types :

- *Compétitif* → se lie au même site que le médiateur (site orthostérique)
- *Non compétitif* → se lie à un autre site du récepteur que celui du médiateur endogène (site **allo**stérique). *Il est loin du médiateur d'origine : besoin d'un téléphone pour l'appeler = **allo**stérique*



Avant d'envisager le développement d'un candidat médicament, il est indispensable de connaître la/les cibles du PA :

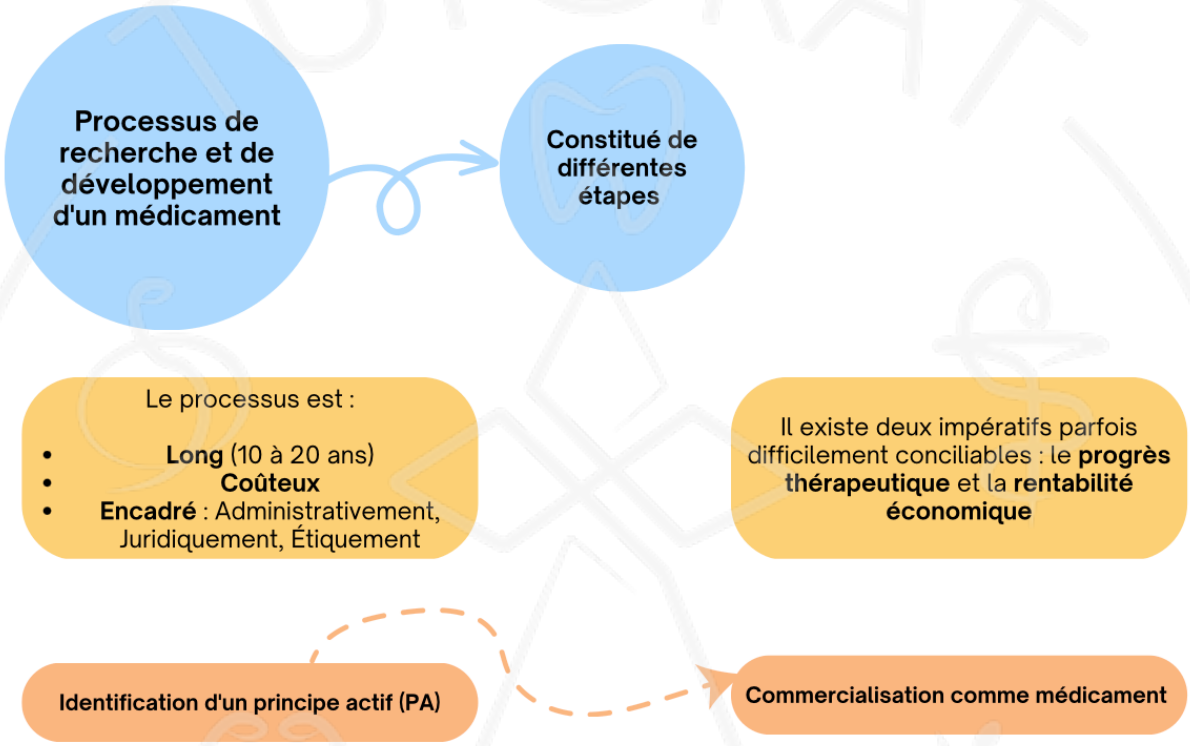
- Sur différents modèles (cellulaires, organismes entiers…),
- En termes de *sélectivité*, *d'affinité* (Kd), *d'activité* (agoniste, antagoniste…), de *réponse biologique*

Notes personnelles

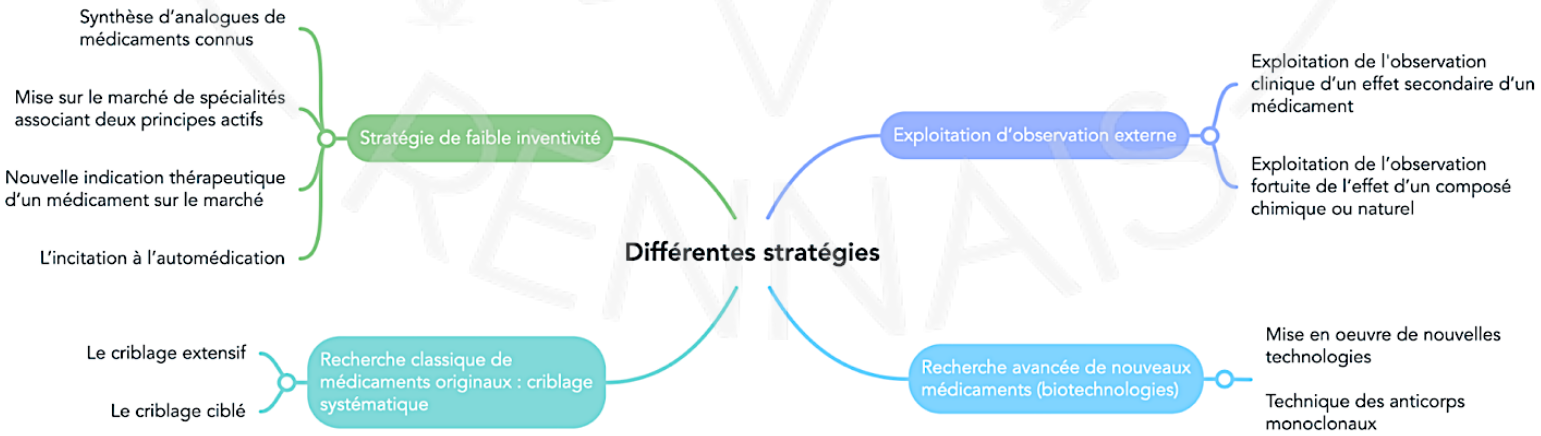
CONCEPTION DU MEDICAMENT

Ce professeur est exigeant et ce chapitre tombe chaque année à l'examen. Connaître les grandes lignes ne suffiront pas. Le grand « II Développement préclinique » avec ses types d'études et administration des doses doit être connu sur le bout des doigts !

PARTIE 1



I - Stratégie de faible inventivité



A) Synthèse d'analogue de médicament connu

La synthèse des analogues de structures d'un médicament **connu** permet l'obtention d'un **composé** avec des **protéines optimisées** :

- Plus **active**
- Plus **sélectives**
- Paramètres **pharmacocinétiques améliorés**
- **Moins** d'effets indésirables

On les appelle les *copies thérapeutiques* = *me too drugs*

B) Mise sur le marché de spécialités associant deux principes actifs

On associe deux principes actifs entre eux.



C'est une stratégie courante qui est utilisée en fin de validité du brevet ce qui permet de garder les parts de marché.

Point info !

Les **brevets** ont une **durée limitée** (20 ans en général) accordant à l'industrie un **monopole** temporaire sur le marché

Les autres industries ne peuvent pas produire le médicament durant cette période

C) Nouvelle indication thérapeutique d'un médicament sur le marché

Durant les essais précliniques ou cliniques ou lors de consultations on peut **observer des applications thérapeutiques éventuelles.**

On peut réorienter le développement du composé.

Un médicament peut avoir **plusieurs indications thérapeutiques**

C'est-à-dire qu'il peut avoir **différentes utilisations** suivant l'objectif thérapeutique

D) L'incitation à l'automédication



C'est une **pratique des laboratoires pharmaceutiques** qui est récente.

- Il faut **l'accord** des autorités sanitaires.
- C'est pour un **besoin économique** plutôt qu'à un besoin de santé publique.

II- Exploitation d'observation fortuite

A) Exploitation de l'observation clinique d'un effet secondaire d'un médicament

L'observation et le recensement des effets secondaires d'un médicament peuvent **amener à envisager une nouvelle application thérapeutique**

Point info !

Lorsqu'un médicament est mis sur le marché il est conçu pour **traiter une condition médicale** spécifique. Lorsqu'il va être utilisé par de nombreux patients, il est possible **d'observer des effets secondaires**. Cela peut conduire à de **nouvelles applications thérapeutiques**

B) Exploitation de l'observation fortuite de l'effet d'un composé chimique ou naturel

Les **effets toxiques** de certaines substances peuvent être **mis à profit** pour le développement de médicaments.



III- Recherche classique de médicaments originaux : criblage systématique

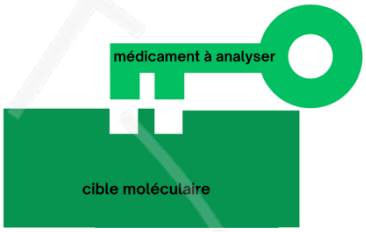
Le *criblage*, tri ou *screening systématique* est utilisé pour le **choix de molécules actives**

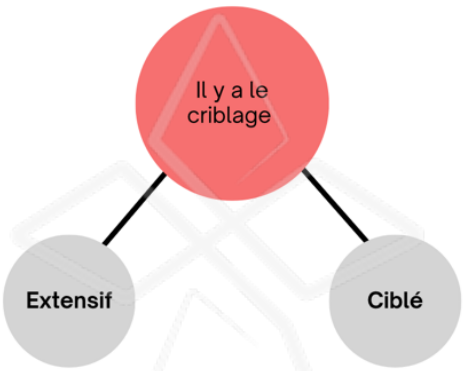
Une chimiothèque = collection de composés chimiques

Principe du criblage :

- On trie les molécules en fonction de leurs propriétés sur le système biologique étudié. On doit disposer d'une chimiothèque (indispensable)
- On peut utiliser la **modélisation moléculaire**. Ça permet une **augmentation de la sélectivité** dans une série chimique donnée.

Il y a une notion de serrure/clef et médicament à analyser/cible moléculaire.





A) Le criblage extensif

- **Pas** d'orientation thérapeutique future
- Étude de nombreuses molécules
- Très coûteux
- Peu rentable

Les tests se font :



B) Le criblage ciblé

Vise un domaine thérapeutique déterminé OU une cible connue

- Plus rapide
- Plus rentable

Mêmes techniques que le criblage extensif

IV- Recherche avancée de médicaments, et la mise en œuvre de nouvelles technologies

Le progrès de la biologie cellulaire et moléculaire et de l'immunologie ont permis l'émergence des biotechnologies

➜ Production de nouvelles gammes de médicaments **inaccessibles par voie chimique.**

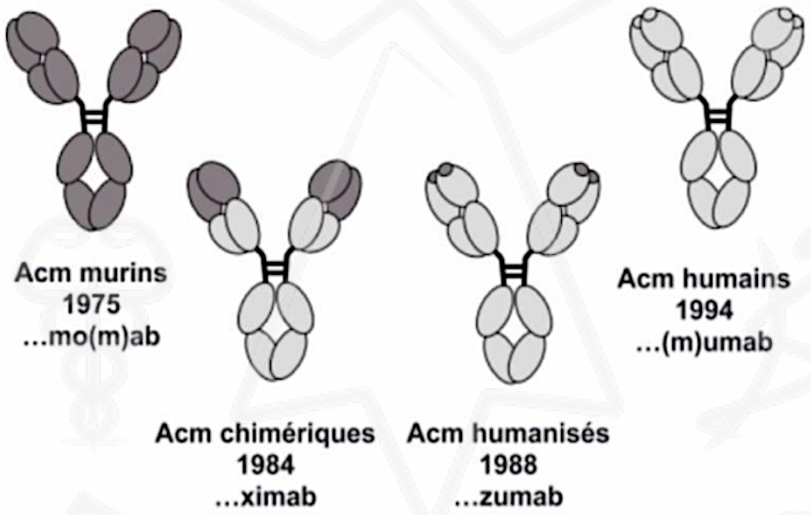
- En **2017** c'est **56%** de thérapies chimiques et **44%** de biothérapie.
- En **2020** c'est **50%** de thérapies chimiques et **50%** de biothérapie.

La technique des anticorps monoclonaux

Les différents types d'anticorps monoclonaux.

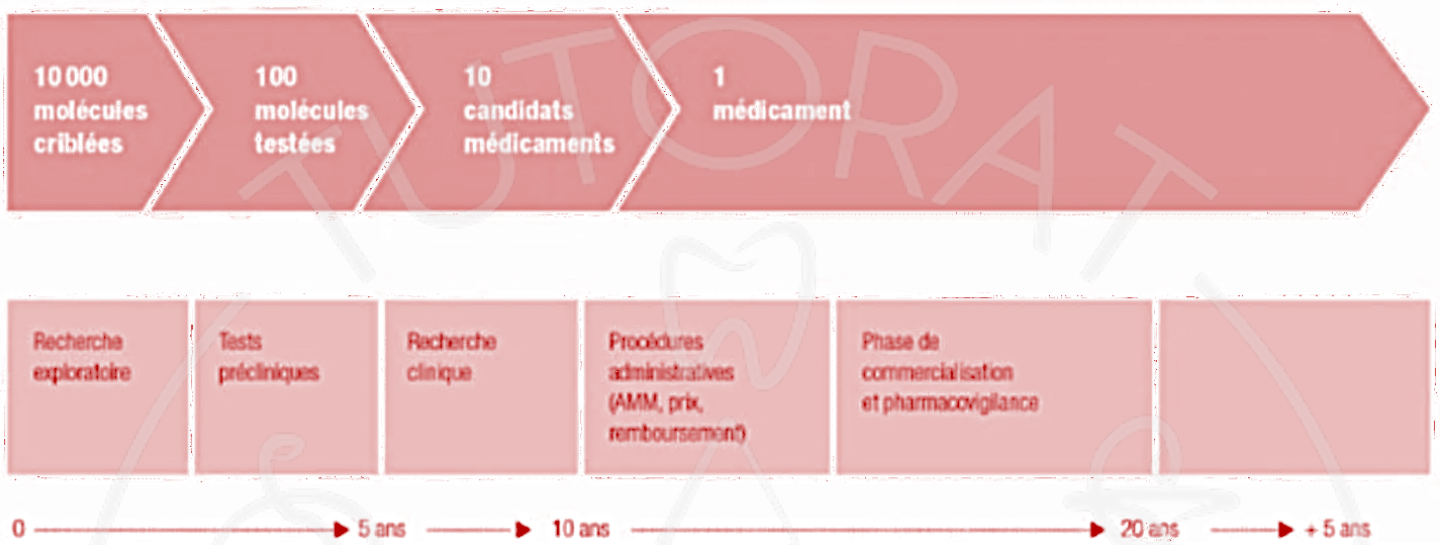
- Devenus assez courant à partir de l'an 2000
- Développés dans les années 70

Au départ ce sont des anticorps de **souris**, puis **chimériques**. Des anticorps **humanisés** ont été développés en 1988. Aujourd'hui, ce sont des anticorps **d'origine humaine** depuis les années 1990-2000 : mumab.



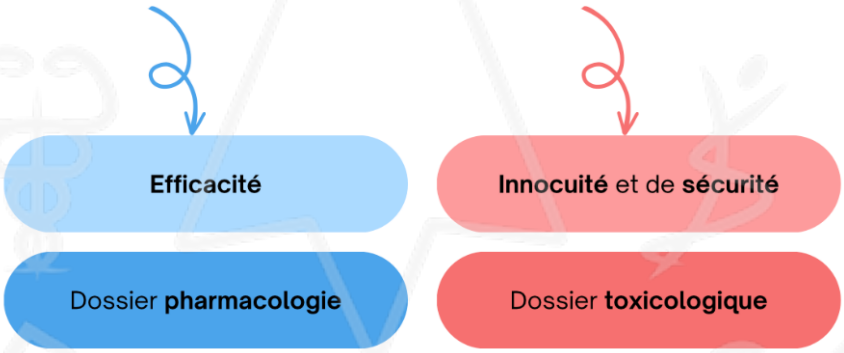
PARTIE 2

Processus de criblage et sélection de molécules



Développement préclinique

Il consiste à faire des **séries de tests** pour déterminer les **meilleures conditions** :



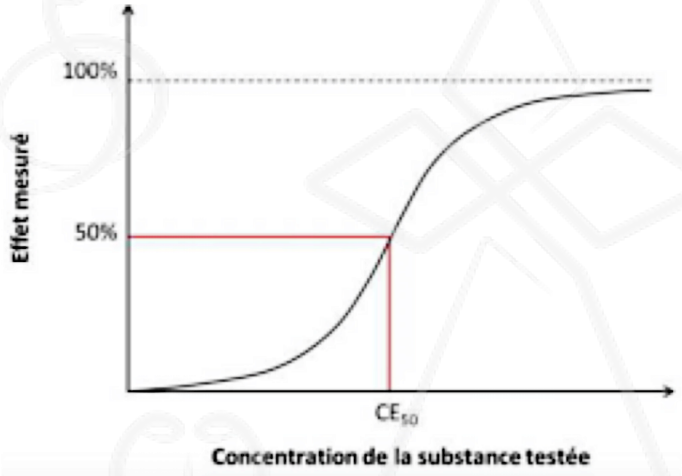
A) Le dossier pharmacologique

Présente une batterie de tests utilisant des modèles : **In vivo** (sur animal entier) OU **In vitro** (sur des cellules, tissus ou organes)

Permet de :

- Définit l'**effet thérapeutique** par la **relation effet-dose et effet-temps**
- Déterminer de la **CE50** ou DE50
- Connaître son **mécanisme d'action**
- Mettre en évidence **d'éventuelles interactions**

Détermination de la CE 50 :

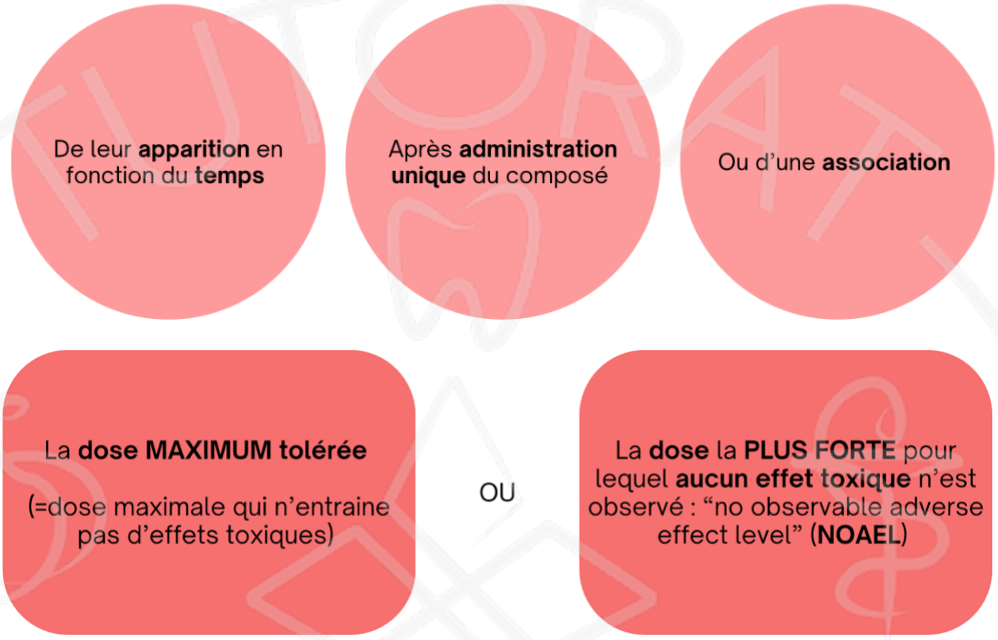


On mesure la **quantité de contraction** en fonction de la **concentration de molécule administrée** ➜ jusqu'au **plateau** considéré comme le **100%**, on définit alors graphiquement le **50% = c'est la CE50**

B) Étude de toxicité

1- Étude de toxicité aiguë

Étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques



On détermine :

On utilise deux espèces de mammifères : la **souris** et le **rat**

Deux voies d'administration :

- Voie d'utilisation clinique
- **Voie** avec la **meilleure biodisponibilité** connue (intrapéritonéale et intraveineuse)

2- Études de toxicité chronique

Étude **qualitative** et **quantitative** des **phénomènes toxiques** et de leur apparition en fonction du temps après *administration répétée*

On utilise **deux espèces** animales mammifères dont **un non rongeur** : le **rat** et un **profil cinétique proche de l'homme** (chien ou singe)

Voie d'administration :

- Voie d'utilisation clinique

On donne **3** dose : faible , moyenne , forte

On cherche à observer d'éventuels *effets cumulatifs* ou *retardés* après administration répétée

3- Études de reprotoxicité

Études de **segment 1: fertilité** et **embryogénèse**.

Mettre en évidence tout effet sur le comportement d'accouplement

Le maintien ou perte du fœtus

L'apparition d'anomalies fœtales

Études de **segment 2: Embryo-foeto-toxicité et tératogenèse** (on test le passage de la "barrière" placentaire)

Mettre en évidence tout effet sur le maintien ou la perte du fœtus

L'apparition d'anomalies fœtales

Études de **segment 3 : péri et post natalité**

Mettre en évidence tout effet sur la croissance du fœtus

La lactation

Le développement de la descendance (cela peut demander un certain temps)

4- Études avancées de toxicologie

Génotoxicité

Toute **modification brusque et permanente** des caractères héréditaires par changement dans le **nombre** et la **qualité des gènes**

Carcinogénicité

Mettre en évidence **l'apparition de tumeurs**

Immunotoxicité

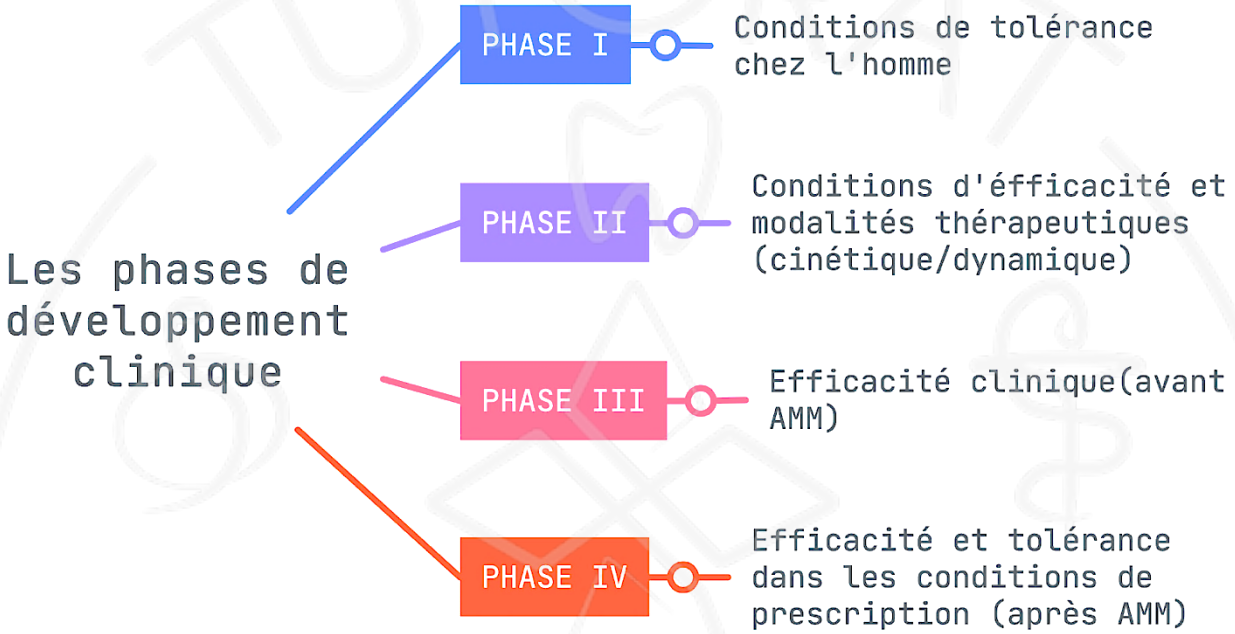
Mettre en évidence **l'effet immunosuppresseur** ou de **stimulation** des **processus immunitaires**

Notes personnelles

DEVELOPPEMENT CLINIQUE DES MEDICAMENTS

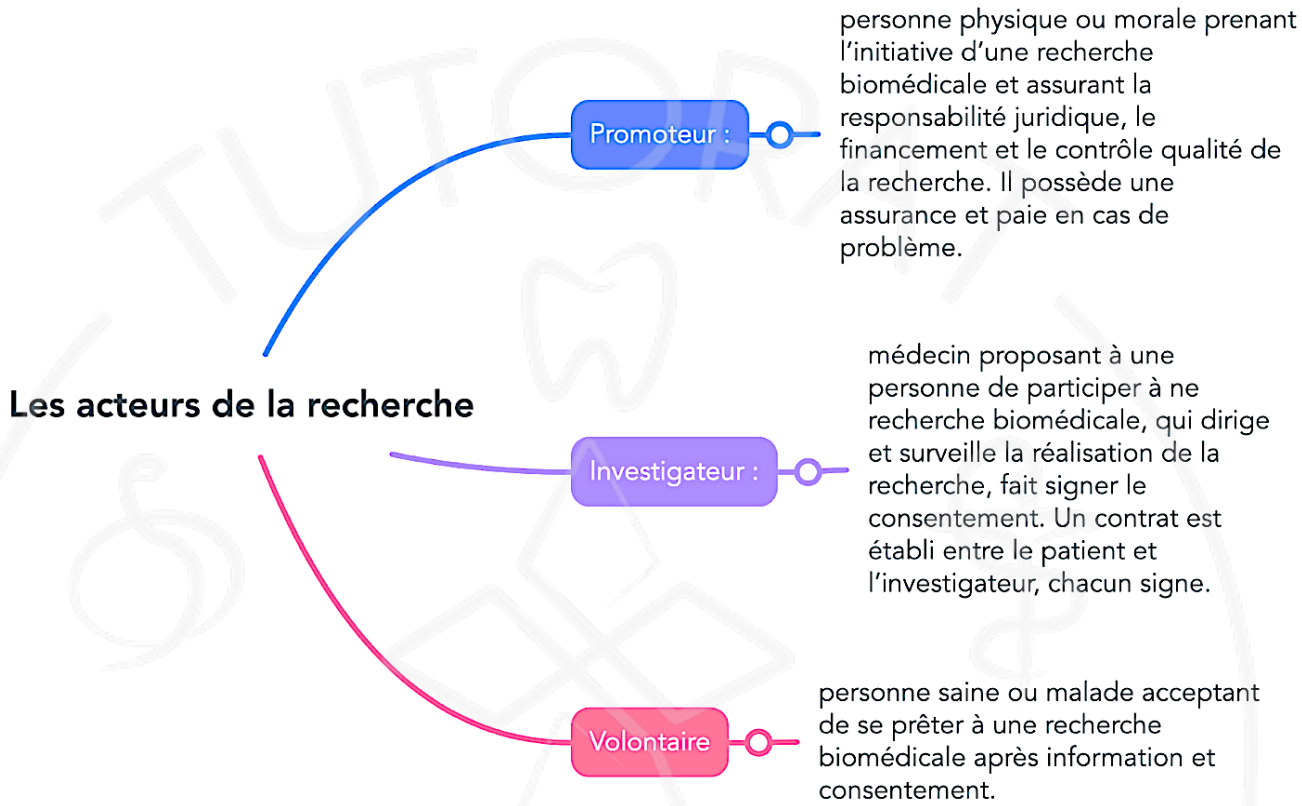
Ce chapitre ne contient aucuns pièges, il suffit de connaître les phases, dates des étapes réglementaires et définitions.

I-LES PHASES DU DEVELOPPEMENT CLINIQUE

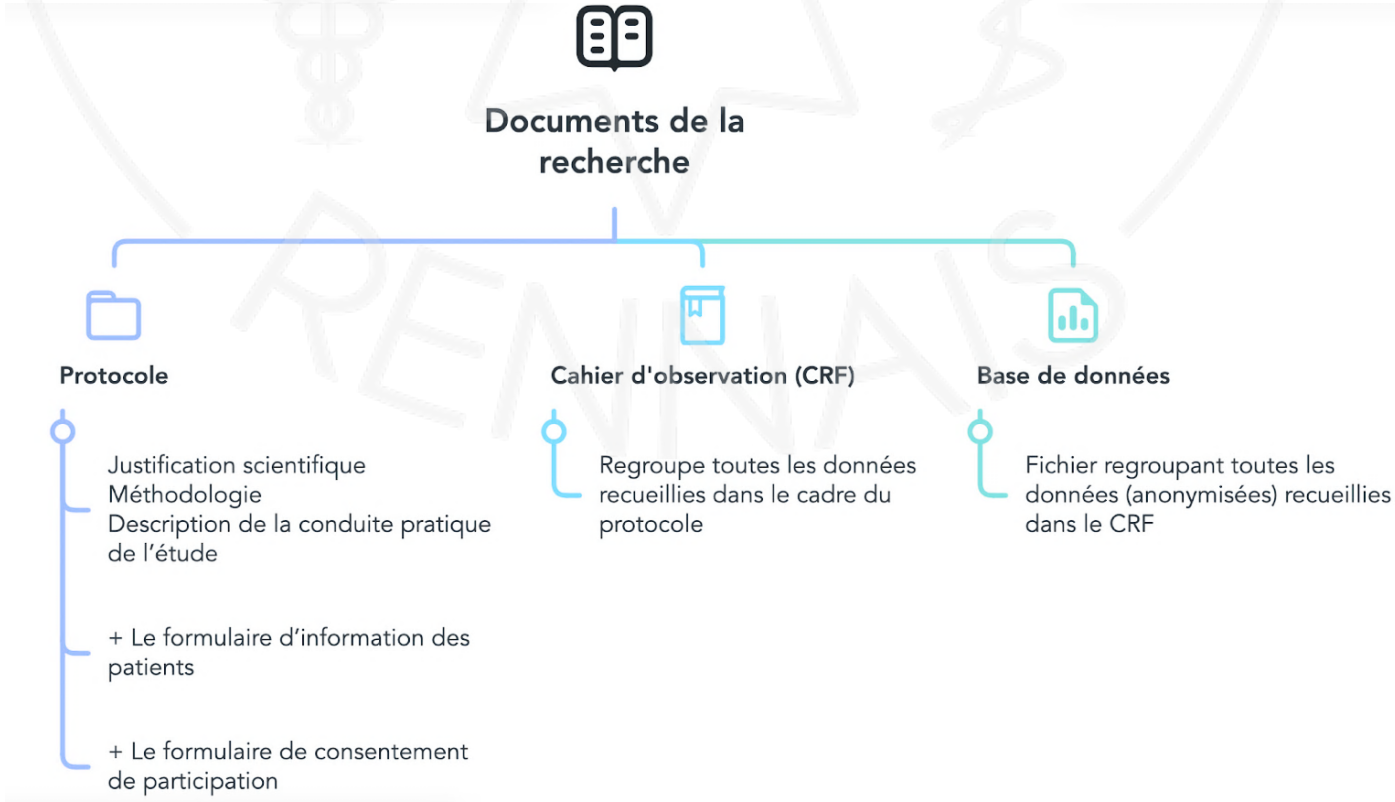


III - LA RECHERCHE

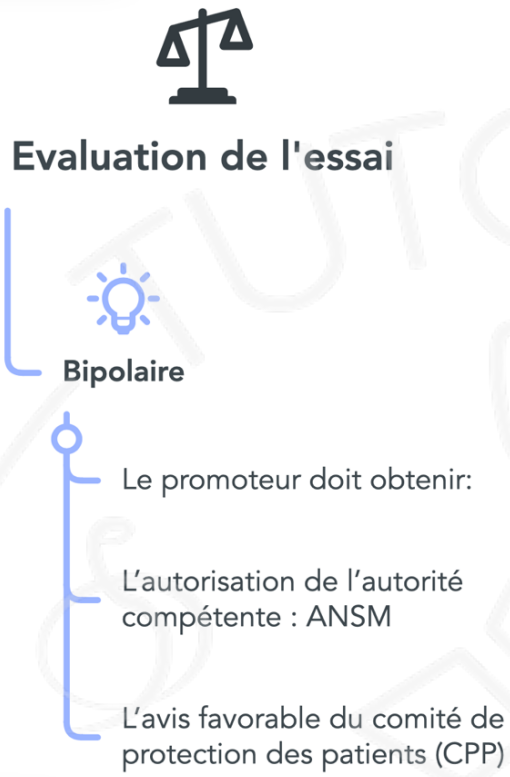
A - Les acteurs de la recherche



B - Les documents de la recherche



C - Avant de débuter un essai



Notes personnelles

PHARMACO-DYNAMIE

Ce chapitre est assez simple. Les notions sont importantes pour bien comprendre les effets des médicaments sur l'organisme. Attention à ne pas confondre les agonistes et antagonistes entre eux, mais aussi les comparaisons de modèles.

I- DEFINITION DE LA PHARMACODYNAMIE

Φαρμακον *pharmacon* : médicament

δυναμισ *dunamis*: force

Étudie **les effets du médicament** sur l'organisme (qualité, intensité, durée)

Les effets dépendent de la dose

La relation dose effet dépend des relations :

Dose - Concentration plasmatique	composante **pharmacoCINÉTIQUE**
Concentration plasmatique - Effet	composante **pharmacoDYNAMIQUE**

II- BASES DE LA RELATION CONCENTRATION-EFFET

La plupart des médicaments agissent sur *des cibles*

La stimulation (ou le blocage) engendre (ou bloque) une série de réactions biochimiques à l'origine d'un effet (thérapeutique ou indésirable)

La relation *concentration-effet* existe au niveau :

- d'une **cellule** ou d'un **tissu**
- d'une **cible moléculaire**
- d'un **organe**
- d'un **organisme** tout entier

Un *récepteur* ➜ structure **macromoléculaire**

Il peut se lier des *ligands* dessus

Les ***ligands*** peuvent être :

- **Des molécules endogènes (hormones ou neuromédiateurs)**
- **Des médicaments**
- **Des toxiques (héroïne, cocaïne, polluants atmosphérique)**

La liaison ligand-récepteur est plus souvent **RÉVERSIBLE** et **SATURABLE**

Ligand **AGONISTE**	Ligand **ANTAGONISTE**
Induit un **effet** par mécanisme de **transduction**	**Diminue** ou **inhibe** l'effet

III- INTERACTION MEDICAMENT-RECEPTEUR : LOI D'ACTION DE MASSE

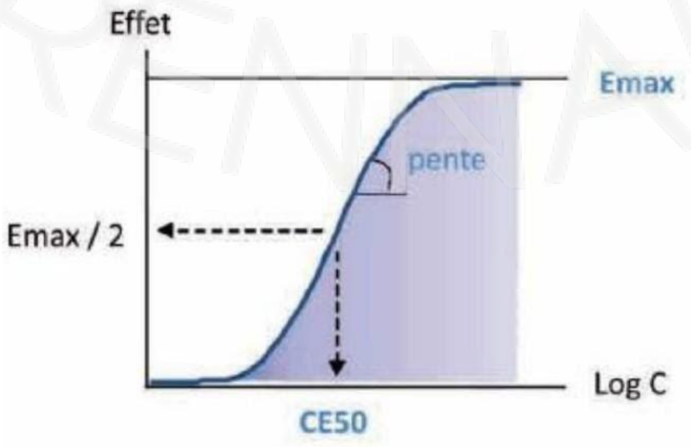
L'interaction médicament-récepteur ➜ réaction réversible ➜ *loi d'action de masse*

A l'équilibre, la constante d'équilibre : $\boldsymbol{Kd = \frac{K2}{K1} = \frac{[M]*[R]}{[M-R]}}$

L'affinité = concentration de médicament qui occupe **50%** des récepteurs : $\boldsymbol{Ka = \frac{1}{Kd}}$

- *Plus Kd est faible, plus l'affinité est grande*

IV- RELATION CONCENTRATION - EFFET



L'effet pharmacodynamique du médicament il est *proportionnel au nombre de récepteurs occupés*

L'***effet maximum*** est observé lorsque tous les *récepteurs sont occupés*

L'intensité des effets est proportionnelle à la *quantité de médicament* présente au niveau des sites d'action

L'évolution de l'effet en fonction du logarithme de la concentration est TOUJOURS UNE COURBE SIGMOÏDE ⚠

- ***Emax = efficacité*** du médicament = activité *INTRINSÈQUE* de la molécule
- ***CE50*** = concentration qui permet d'obtenir *50% de l'Emax = affinité* pour la cible = puissance de la molécule
    - ⚠ *si on est sur une dose on parle de DE50*

V- AGONISTE ET ANTAGONISTE

A partir de **l'Emax de la molécule la plus active**, on peut définir **3** types de molécules :

Agoniste entier

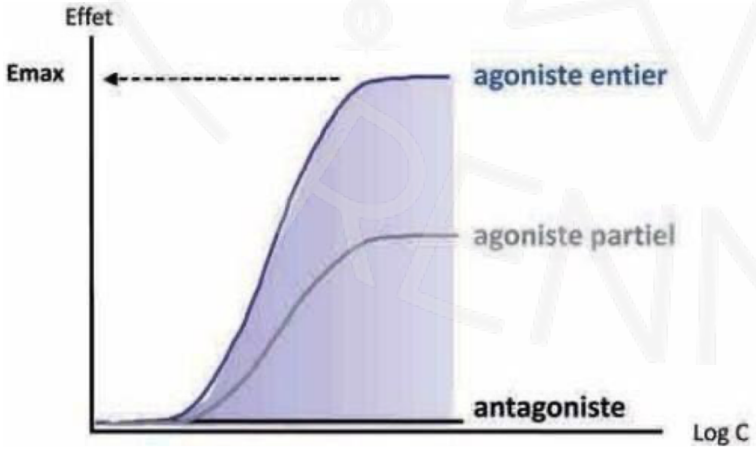
Emax = 100% de l'Emax de la molécule la plus active

Agoniste partiel

Emax compris entre 0% et 100% de l'Emax de la molécule la plus active

Antagoniste

Emax = 0 **[notion d'antidote → les antidote qui inhibe complètement sont des antagonistes]**



VI- EXPLORATION DE LA RELATION CONCENTRATION - EFFET

Le plus souvent, la liaison d'un agoniste au récepteur est **réversible**, assurée par des **interactions de faible intensité** ➜ justifie le modèle de la loi d'action de masse

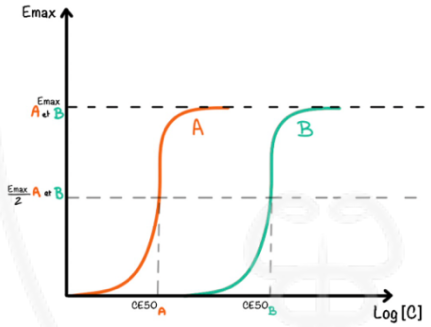
Parfois, la liaison est **irréversible**, par une **liaison covalente** : les récepteurs sont définitivement occupés.

VII- COMPARAISON DES AGONISTES

Emax et CE50 permettent de comparer les agonistes d'un **même type de récepteur** :

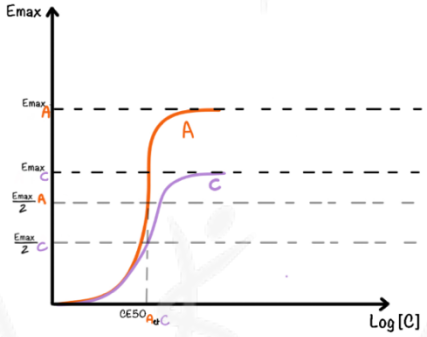
Si 2 **AGONISTES**
ont la **même activité intrinsèque (même Emax)**
celui qui a **la plus forte affinité (CE50 la plus faible)**

pour le récepteur aura une courbe de relation concentration- effet **déplacée vers la gauche**
(médicament le plus **PUISSANT**)



Si 2 **AGONISTES**
ont la **même affinité (même CE50)** pour le récepteur
celui qui a l'activité intrinsèque (Emax) LA PLUS FORTE aura

une courbe de relation concentration-effet **déplacée vers le haut**
(médicament le plus **EFFICACE**)



La puissance d'effet (reflet de l'affinité) et **l'activité intrinsèque** (qui conditionne l'efficacité maximale) sont donc 2 notions **indépendantes** l'une de l'autre.

VII- INTERET DU MODELE

La connaissance des paramètres du modèle (Emax et CE50) permet de **prédire l'intensité de l'effet** ou la **probabilité de réponse** en fonction de la **concentration**.

Cependant, les paramètres de la relation concentration-effet peuvent **varier** avec :

la physiologie (âge, sexe …) → pas de la même façon chez l'enfant ou l'adulte

la pathologie (état de choc…)

VIII- SIGNIFICATION SELON LE TYPE D'EFFET

Pour les **effets de type continus** (pression artérielle, glycémie, cholestérolémie...) :

- La relation sigmoïde représente **l'intensité** de l'effet en fonction de la concentration, chez un individu donné ou dans une population.

Pour les **effets de type binaire :** réponse au traitement (succès / échec, guérison ou non …) :

- La relation sigmoïde représente la **proportion d'individus présentant l'effet** en fonction du niveau de concentration plasmatique.

IX- ANTAGONISTES

Ils diminuent l'effet de l'agoniste. Il existe **2 types d'antagonistes** :

Compétitif	Non compétitif
Se lie au *même site* du récepteur que l'agoniste Entraîne une *diminution de puissance* de l'agoniste (CE50 de l'agoniste augmentée) L'antagonisme est ***réversible*** et ***surmontable***, si on augmente la concentration d'agoniste L'antagoniste compétitif déplace la courbe dose-réponse vers la droite. L'antagonisme est ***surmontable*** par augmentation de la dose de l'agoniste	Se lie sur un *site différent* du récepteur *Diminue la puissance* de l'agoniste et l'*Emax* (efficacité) de l'agoniste L'antagonisme est ***non surmontable*** L'antagoniste non compétitif déplace la courbe dose-réponse vers le **bas** *(et **vers la droite**)*

X- INDEX THERAPEUTIQUE

La relation entre la concentration et les effets thérapeutiques est *sigmoïde*

Il existe une zone concentration dans laquelle le médicament :

- Possède un effet thérapeutique
- N'engendre pas d'effets indésirables

= index thérapeutique

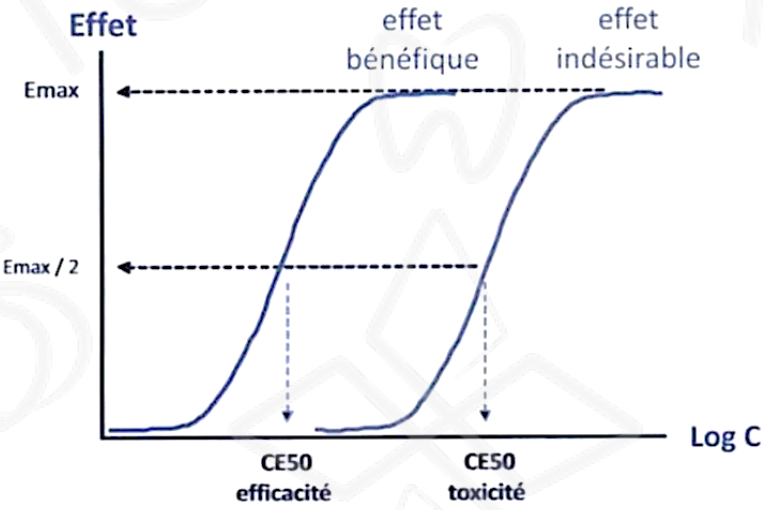
L'étude de la relation concentration effet (bénéfique et toxique) permet de définir : Index thérapeutique =

$$\frac{\textbf{CE50 (tox)}}{\textbf{CE50 (efficacité)}}$$

- Plus il est élevé, plus le traitement est dit "sûr"

Petit indice thérapeutique → médicament difficile à manier ⚠ effets bénéfiques et indésirables

L'index thérapeutique dépend de la proximité qui existe entre les deux courbes sigmoïdes :



- Courbes "éloignées : index thérapeutique large
- Courbes "proches" : index thérapeutique étroit

Les médicaments à index thérapeutique étroit justifient la mise en place d'un suivi thérapeutique pharmacologique (dosage du médicament). On ajuste la dose en fonction de la réaction du patient qui est très variable.

XI- CONCLUSION

Les médicaments à index thérapeutique **large** doivent être prescrits sur la base des **doses standard figurant dans l'AMM.**

Les médicaments à index thérapeutique **étroit** nécessitent souvent d'être dosés :

- Inefficacité si les concentrations sont trop basses
- Effets indésirables ou toxiques si les concentrations sont trop élevées

Notes personnelles

PHARMACO-CINETIQUE

C'est l'étude descriptive et quantitative du devenir d'un principe actif dans l'organisme auquel il est administré, et cela du site d'administration au site d'action.

La **pharmacocinétique** est l'action de *l'organisme* sur le *principe actif* et non l'inverse qui serait de la pharmacodynamie.

La pharmacocinétique étudie le produit de sa dose administrée jusqu'à son site d'action en passant par le sang.

Il existe 4 phases à la pharmacocinétique

→ ADME

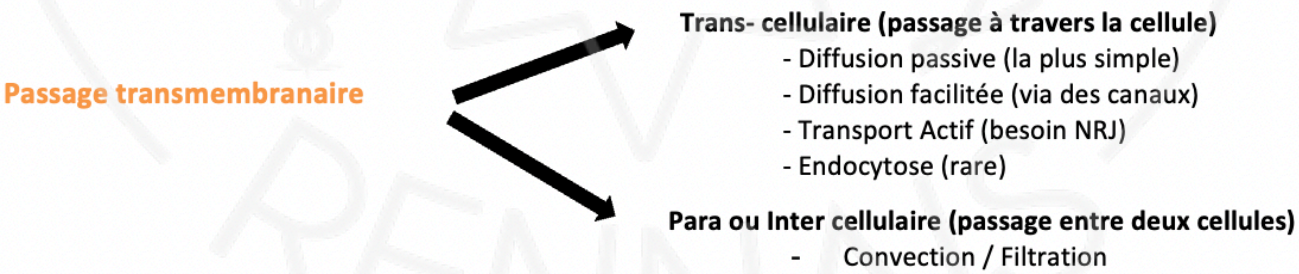
- ***A***bsorption£
- ***D***istribution : *répartition du xénobiotique dans le tissu*
- ***M***étabolisme
- ***E***xcrétion

→ **Élimination (M + E)**

Exception ! Voie IV (intraveineuse) → processus **DME** (car *pas d'absorption*)

I - ABSORPTION → INTESTIN

Passage transmembranaire



Le passage transmembranaire est régi par la ***loi de Flick*** :

- Il y a un mouvement constant de molécule mais jamais d'équilibre réel entre MEC et MIC.

Perméabilité passive

Certains transferts ne nécessitent pas d'apport d'énergie. C'est la ***perméabilité passive*** :

Il est possible de calculer le **Flux de Passage Transmembranaire (J)** via cette formule :

$$J = Pm \times A \times \Delta C$$

Pm = Perméabilité mb (cm / sec)
A = Surface mb (cm²)
ΔC = Ce – Ci = Gradient C° (mol/L)

$$Pm = \frac{(Dm \times \log P)}{d}$$

Dm = Coeff diff mb → **dpd du <u>PM</u>** (↑ PM = Dm ↓)
- *> 500 kDa = Ø passif*
- *Passif + actif = < 1 000 kDa*

Log P = Coeff de partage → **dpd <u>lipophilie</u>**
- + lipophilie ↑ + le passage passif est facile
- Idéal ≈ log 3-4 VS 5-6-7 = mauvaise diffusion

d = épaisseur de la mb (cm)

La ***perméabilité passive*** est caractérisée par :

- La diffusion simple
- La diffusion facilitée

La ***diffusion simple*** dépend de :

- L'épaisseur
- La surface
- Le poids moléculaire
- L'ionisation : *dépend du pH*
- La liposolubilité.

L'absorption est donc influencée par la surface, l'ionisation, le gradient de concentration et la perméabilité (diffusion, lipophile)

Pourtant des substances polaires et/ou ionisées arrivent à entrer dans l'organisme, il y a donc d'autres mécanismes de passages transmembranaires.

Transport actif

Le *transport actif* *(concerne les molécules polaires + ionisées) :*

- Caractéristiques : contre le gradient de concentration, rapport spéficité / sélectivité plus important, stéréosélectivité, saturation, compétition
- Existence de protéines de transport enchâssées dans la membrane qui permettent de transférer des molécules qui ont des caractéristiques très mauvaises pour une diffusion passive.

Il existe des protéines de transports d'influx et d'efflux :

INFLUX = *rentre*	EFFLUX = *sort*

- **OCT1** → cations
- **OATP** → anions
- **PEPT1** → substrats :
  ○ **Ganciclovir** : absorption intestinale faible
  ▪ Greffe de valine pour traverser = pro-drugs
  ▪ **Estérase** : libère le PA dans le sang
  ○ **Cephalexine**
	- **Pgp** = ABC-B1 + CD-243 (mdts variés)
	  ○ Codé par MDR1
	- **BCRP** = ABC-G2 + ABC-15 + CD- w338
	  ○ BCRP = ½ Pgp
	- **MRP2**

2) BIODISPONIBILITE

La **Biodisponibilité** est une notion très importante du cours.

- Il s'agit de la fraction du principe actif à arriver intacte dans la circulation systémique + la vitesse à laquelle elle arrive. Quantité + Vitesse
- Elle va donc dépendre de l'absorption du principe actif et de la dégradation avant d'arriver dans la circulation systémique (Effet de premier passage = EPP)

ABSORPTION = *Passage transmb*	DÉGRADATION *PRÉ-SYSTÉMIQUE* = Effet de 1er Passage (EPP)

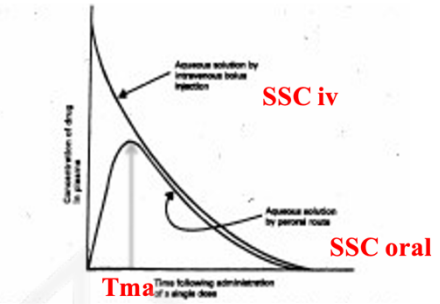
- **Epithélium** :
  ○ MonoC = orale + nasale + pulmonaire
  ○ PluriC = voie cutanée transdermique
- **Paroi capillaire** :
  ○ TransC
  ○ InterC = pores
	- Entérocytes ou hépatocytes (enzymes)
	- Intensité ≠ selon le **PA** + **les voies d'administrat°**
	  ○ EPP important = orale
	  ○ EPP modéré = rectale + buccale + nasale
	  ○ EPP Ø = sous-cutané + transdermique + intramusculaire

En théorie : Biodisponibilité (F) = Absorption x (1-EPP)

- Voie intraveineuse F = 100 %
- Absorption (de 0 à 100 %)

En pratique :

La **dose de PA réellement absorbé** dépend de **chacun**. On peut tout de fois calculer à l'aide la formule suivante la biodisponibilité au cas par cas à partir de mesures faites **in vivo** de concentrations sanguines.



$$F = \frac{\text{SSC oral}}{\text{SSC IV}}$$

Avec SSC : surface sous courbe.

Cela permet de comparer la biodisponibilité orale par rapport à celle en IV.

Aspect quantitatif

F = SSC oral / SSC iv *(SSC = surface sous courbe ou AUC en anglais)*

C'est le reflet de l'exposition. Concentration par voie orale en fonction du temps. La forme IV est toujours la forme de référence.

Aspect vitesse

Tmax : temps nécessaire à l'obtention de la concentration maximale du PA.

- Pour IV : Cmax directement.
- Pour Orale : d'abord une phase d'absorption puis quand le Cmax est atteint : distribution dans l'organisme.

Calculer la biodisponibilité permet de comparer les avantages des différents modes d'administration.

Biodisponibilité absolue : comparaison avec la voie intraveineuse

Biodisponibilité relative : comparaison entre différentes voies d'administrations

ABSOLUE	RELATIVE
- Comparaison avec la voie IV → $F_{abs} \leq 100$ % → **Choix de la voie d'administration**	- Comparaison entre ≠ voies d'administration et ≠ FG (sauf IV) → $F_{rel} <$ ou $>$ ou $= 100$ % → **Sélection de FG + Dvpt des génériques**

➔ Obtention de la valeur de biodisponibilité, et également un paramètre pour mesurer les interactions médicamenteuses.

Pour la création de **médicaments génériques** il faut déterminer la **bioéquivalence** (ne nécessite pas d'étude clinique comparative d'efficacité).

Pour qu'il y ai **bioéquivalence** il faut que **Cmax**, le **Tmax** et **l'aire sous la courbe** soit les mêmes que les princeps (+ / - petite marge de 80 à 125 %) .

II - DISTRIBUTION

ADME → D = Distribution

La distribution se fait une fois que le médicament est arrivé dans le sang. C'est un processus impliqué dans le devenir in vivo et qui se fait juste après l'absorption.

Le médicament doit se distribuer dans tous les tissus, que ce soit le PA mais également ses métabolites.

La **distribution** est influencée par :

La **fixation aux protéines** plasmatiques/tissulaires

Les caractéristiques physico-chimique du PA

Le débit sanguin du tissu

1 - Fixation aux protéines plasmatiques ou tissulaires :

Dans la circulation le PA peut être soit lié à des protéines plasmatiques (comme l'albumine) soit se retrouver libre. Lorsque le PA est sous forme lié il ne peut pas se distribuer aux tissus ainsi seule la forme libre est efficace.

→ Principales protéines sanguines :

- Albumine → **mdts acides** : *hypolipémiants + AG + œstradiol* = fixation réversible, affinité forte, saturable
- α 1 GP acide **= orosomucoïde → mdts basiques** : *lidocaïne + Prazosine* = affinité faible, peu saturable (nb sites ++)
- Lipoprotéine et γ-Globuline **→ mdts basiques** : *antipsychotique + antidépresseurs + β-bloquants*

Généralement une liaison du PA avec une protéines est :

- Non-spécifique
- Réversible
- Hydrophobe

Ainsi plus le PA est hydrophobe plus il y aura de liaisons avec les protéines plasmatiques.

Lorsque toutes les protéines plasmatiques ont effectué leur max de liaisons on dit qu'il y a saturation :

- Saturation = Bmax
- Kd = 1/Affinité → Concentration pour obtenir Bmax/2

Le pourcentage de fixation est dépendant :

- Du Ka pour les protéines plasmatique et tissulaire + du nombre de sites de fixation + de la concentration de la protéine
- Plus le pourcentage de fixation est faible plus l'efficacité sera donc grande.

2 - Caractéristiques physico-chimiques du PA (Kd)

PA lipophile :

- Diffusion passive ++ → distribution tissulaire importante
- Affinité de fixation sur les protéines ++ → besoin d'un équilibre entre forme libre et forme liée

Volume apparent de distribution (Vd) : Volume dans lequel serait dissoute la quantité de substance administrée pour obtenir la concentration obtenue dans le compartiment sanguin

  - *Cette mesure n'est PAS physiologique mais mathématique il s'agit seulement d'une indication de l'intensité de la distribution d'un PA*

V = Quantité dans l'organisme / Concentration plasmatique

  - *+ V de distribution ↑ + le PA va loin dans l'organisme et atteint les organes profonds*

3 - Débit sanguin dans les tissus

Distribution :

- Restreinte dans les tissus peu perfusés (EX : graisse)
- Importante dans les tissus très perfusés

EXCEPTION : 2 organes sont richement vascularisés mais présentent une faible distribution tissulaire

- *Barrière-hémato-encéphalique*
  - Physique = Présence de jonction serrées + Astrocytes et péricyte autour des capillaires
  - Fonctionnelle = Transporteurs d'efflux : Pgp + MRP
- *Barrière placentaire* → au niveau du fœtus : présente elle aussi des nombreux transporteurs d'efflux.

III - ÉLIMINATION = METABOLISME + EXCRETION

ADME → M= métabolisme + E= excrétion

L'élimination est essentielle pour considérer le produit comme un ***médicament*** et non comme un ***poison***.

1. ***Métabolisme*** = Hépatique ++ / Intestinale
2. ***Excrétion*** = Rénale ++ / Hépatique

1 - Métabolisme

→ *But = rendre la molécule + hydrosoluble = + polaire = + soluble*

Les réactions peuvent être de deux types :

- Réactions de phase I dites réactions de **fonctionnalisation** : introduction ou exposition d'un **groupe réactif** hydrophile (le plus souvent - OH) grâce à des enzymes.
- Réactions de phase II dites réactions de **conjugaison** : **greffe** d'une **molécule endogène**

RÉACTION DE PHASE 1	RÉACTION DE PHASE 2
= Fonctionnalisation - Intro d'un groupement **hydrophile** sur le PA - Nbeuses enzymes impliquées : ○ Oxygénases (CYP450 + FMO + Alcool/DSH) ○ Réductase ○ Enzymes hydrolytiques (estérase) → Chacune réalise pls types de réactions = **molécule-dpd**	= Conjugaison (sucre ++) - Fixe un **substrat endogène** sur un grpt fonctionnel ○ Sur un métabolite de phase 1 ○ Direct sur le PA= Ø phase 1 - Glucuronyl transférase - Sulfo-transférase - N-Acétyl-transférase

CYP450 = hémoprotéine (hème avec Fer → O2) = enzyme de phase I, système enzymatique le plus important pour les xénobiotiques

- **Localisation** : Intra-cellulaire → dans la membrane du RE, dans le composant des microsomes
- Pic d'absorbance à **450 nm** sous **forme active (**d'où son nom), à **420 nm** sous **forme inactive** (CYP 420)
- Il existe 3 grandes familles de CYP 450 + plusieurs sous-familles (car il existe de nombreuses isoenzymes)
- Il y a un **polymorphisme d'expression** des CYP notamment pour les CYP suivants : **2D6 + 2C9 + 2C19.** Cela signifie que tous les individus ne vont pas exprimer ces CYP dans les mêmes proportions

→ C'est cela qui fait la différence entre les métaboliseurs lents et rapides par exemple

→ exemple : **2E** = métabolise l'alcool (absence chez les asiatiques)

80 % des PA métabolisés le sont par = CYP 3A + 2D + 2C

→ CYP = **Source majeur d'interaction mdts** :

- Induction (+ longue) = ↑ de l'activité de l'enzyme = molécule est trop dégradée → peu d'effet
- Inhibition (**réversible**) = ↓ de l'activité de l'enzymes = risque : molécule n'est plus dégradé→ toxique

Exemple d'inducteurs et d'inhibiteurs de la vie courante :

- Tabac + Caféine + Phénobarbital = **inducteurs**
- Jus de pamplemousse = **inhibiteur**

Proportion isoenzymes du CYP 450 :

- Dans les hépatocytes : **3A4** > 2C > 2E1 > **2D6**
- Dans les entérocytes : **3A4** > **2D6** > 2C > 2E1 > 1A2

→ 1 PA peut être métabolisé par 1 ou plusieurs isoenzymes de CYP : 1 molécule donne plusieurs métabolites

2 – Excrétion *(rénale)*

Unité fonctionnelle élémentaire du rein : ***Néphron ≈ 1,2 M / Rein***

→ DFG = débit de filtration glomérulaire = 120 mL / min → pH urinaire = 4,8 – 7,5 → variable (mdts + alimentation)

Excrétion rénale = Filtration glomérulaire + Sécrétion tubulaire – Réabsorption tubulaire

Filtration Glomérulaire	Sécrétion tubulaire	Réabsorption tubulaire
- NN-selective (PM < 60 000 Da) - Unidirectionnel (plasma → urine) - Concerne forme ionisée ou non du PA + la fraction libre du PA → fixation protéique est un facteur limitant → **CLfg** dpd de **DFG + Fraction libre**	- Transport **actif** - Saturable - Compétition possible → **Interactions mdct au niveau de la sécrétion ++**	- Transport **passif** ++++ = non ionisée - Transport **actif** + = forme ionisée → Dpd du **pKA** du PA + **pH urinaire** Urine alcaline = ↑ ionisation = ↑ excrétion en ↓ la réabsorption passive

- ***Insuffisance rénale*** : Nécessité d'adaptation des posologies pour les médicaments à élimination rénale :
- ↓ la dose en conservant la rythme d'administration
- ↑ l'intervalle d'administration de la même dose
- Il faut alors estimer la fonction rénale par mesure de la clairance d'une substance qui n'est excrétée que par le rein : la *créatinine*
- ***Excrétion hépatique*** → **Voie biliaire** : Intestin → Veine Porte → Foie → Bile → Duodénum

→ Si la molécule est très hydrophile = il n'y a pas de passage par les hépatocytes
Quantification de l'élimination par des paramètres qui *sont interdépendants*

Clairance = CL	Ratio d'extraction = E	½ vie d'un xéno = T ½
= Volume de sang épuré / temps - CL élevée = élimination intense - CL basse = élimination faible → CL métabolique = Hépatique (enz ++) → CL d'excrétion = Rénales (transporteurs) **$CL = CL_H$ (= CL_M) + CL_R (= CL_E)**	≠ de débit entre l'entrée et sortie foie **CL = E x Q** - < 0,3 = CL dpd du **métabo** - 0,3 -0,7 = mixte - > 0,7 = CL dpd **débit**	= temps pour éliminer ½ du xéno **T ½ = Ln 2 / Kel** Kel = CL / Vd Dpd : - Clairance - Distribution

La clairance permet de caractériser l'intensité de l'élimination.

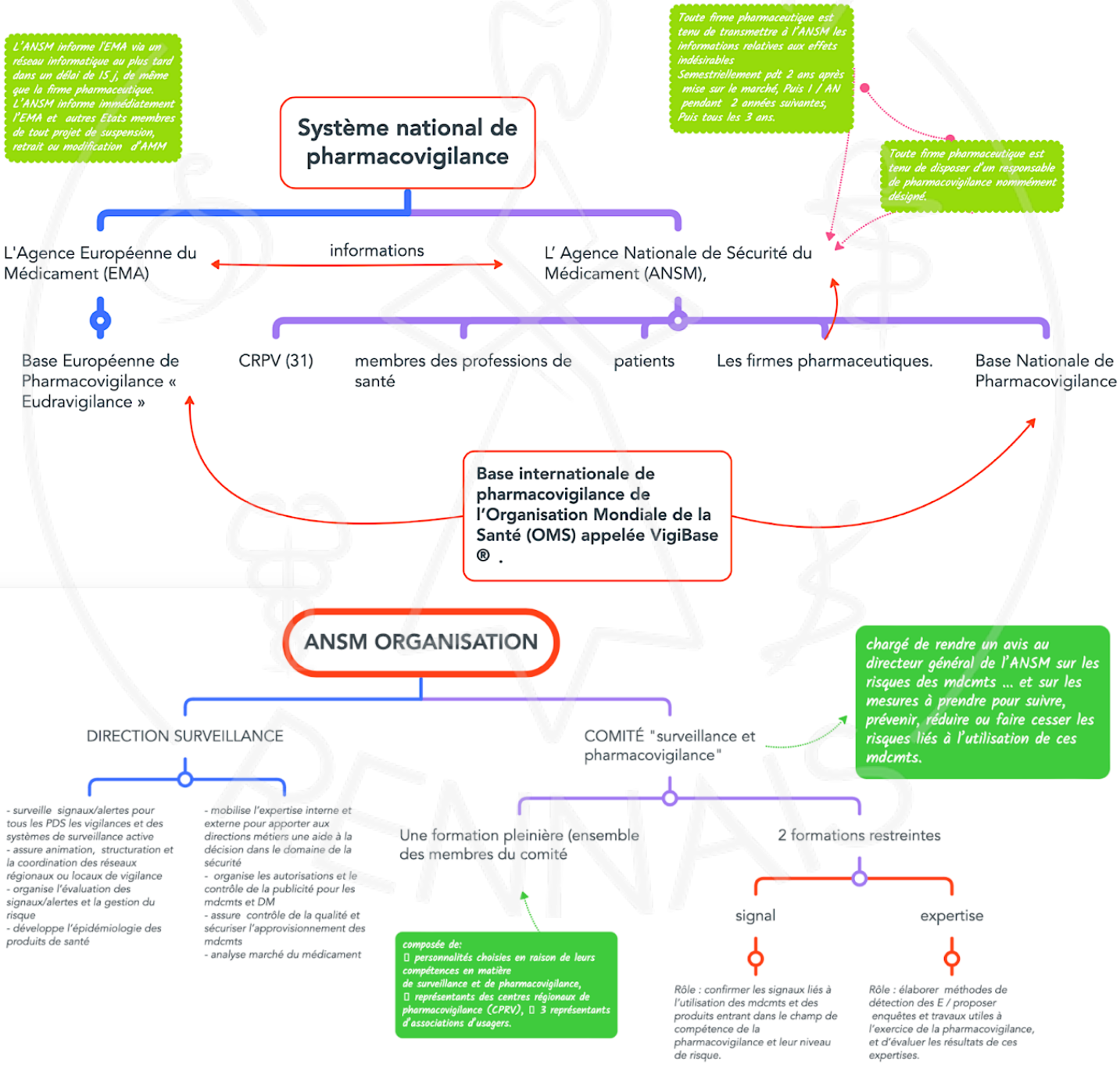
NOTES PERSONNELLES

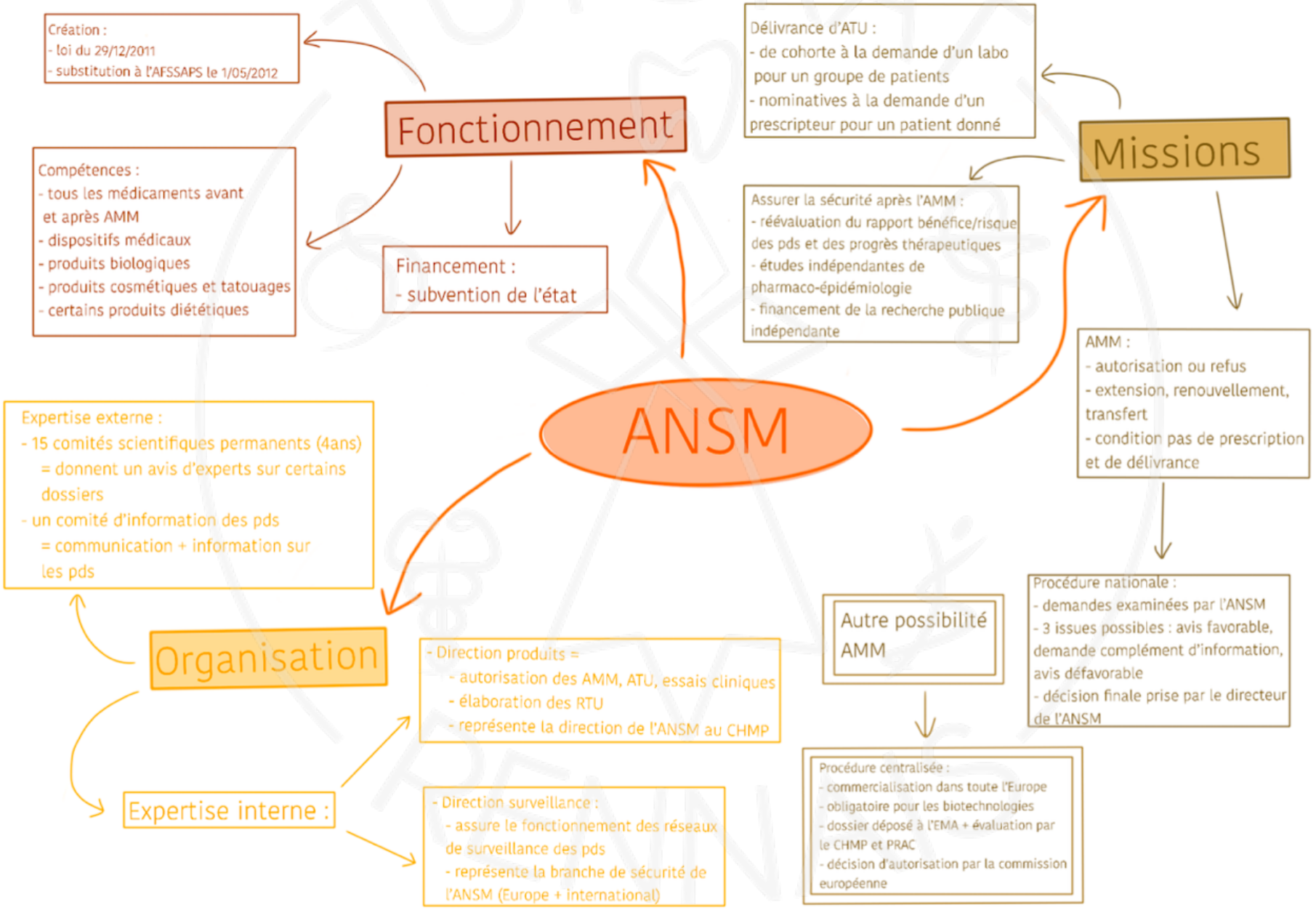
PHARMACOVIGILANCE ET PHARMACOEPIDEMIOLOGIE

Ce chapitre peut paraître difficile à comprendre mais il suffit de connaître la définition et l'intérêt de la pharmacovigilance et de la pharmaco-épidémiologie (PEPI) ainsi que les différentes organisations de chaque structure et leurs missions respectives.

I) PHARMACOVIGILANCE

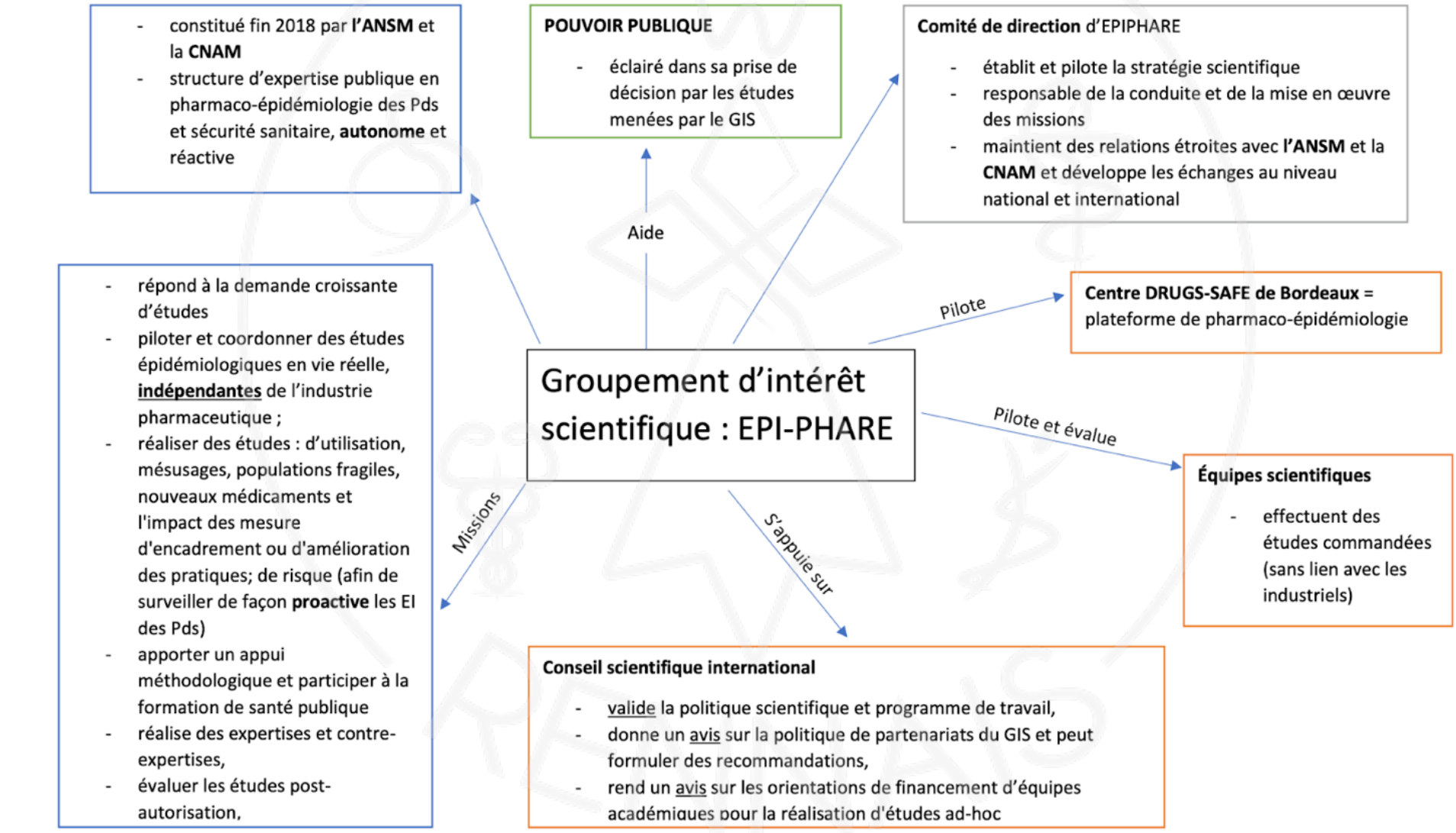
A) Système national de pharmacovigilance




ANSM
Fonctionnement
Création :
- loi du 29/12/2011
- substitution à l'AFSSAPS le 1/05/2012
Compétences :
- tous les médicaments avant et après AMM
- dispositifs médicaux
- produits biologiques
- produits cosmétiques et tatouages
- certains produits diététiques
Financement :
- subvention de l'état
Missions
Délivrance d'ATU :
- de cohorte à la demande d'un labo pour un groupe de patients
- nominatives à la demande d'un prescripteur pour un patient donné
Assurer la sécurité après l'AMM :
- réévaluation du rapport bénéfice/risque des pds et des progrès thérapeutiques
- études indépendantes de pharmaco-épidémiologie
- financement de la recherche publique indépendante
AMM :
- autorisation ou refus
- extension, renouvellement, transfert
- condition pas de prescription et de délivrance
Procédure nationale :
- demandes examinées par l'ANSM
- 3 issues possibles : avis favorable, demande complément d'information, avis défavorable
- décision finale prise par le directeur de l'ANSM
Autre possibilité AMM
Procédure centralisée :
- commercialisation dans toute l'Europe
- obligatoire pour les biotechnologies
- dossier déposé à l'EMA + évaluation par le CHMP et PRAC
- décision d'autorisation par la commission européenne
Organisation
Expertise externe :
- 15 comités scientifiques permanents (4ans) = donnent un avis d'experts sur certains dossiers
- un comité d'information des pds = communication + information sur les pds
Expertise interne :
- Direction produits =
- autorisation des AMM, ATU, essais cliniques
- élaboration des RTU
- représente la direction de l'ANSM au CHMP
- Direction surveillance :
- assure le fonctionnement des réseaux de surveillance des pds
- représente la branche de sécurité de l'ANSM (Europe + international)

II. PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE

A) EPIPHARE



Notes personnelles

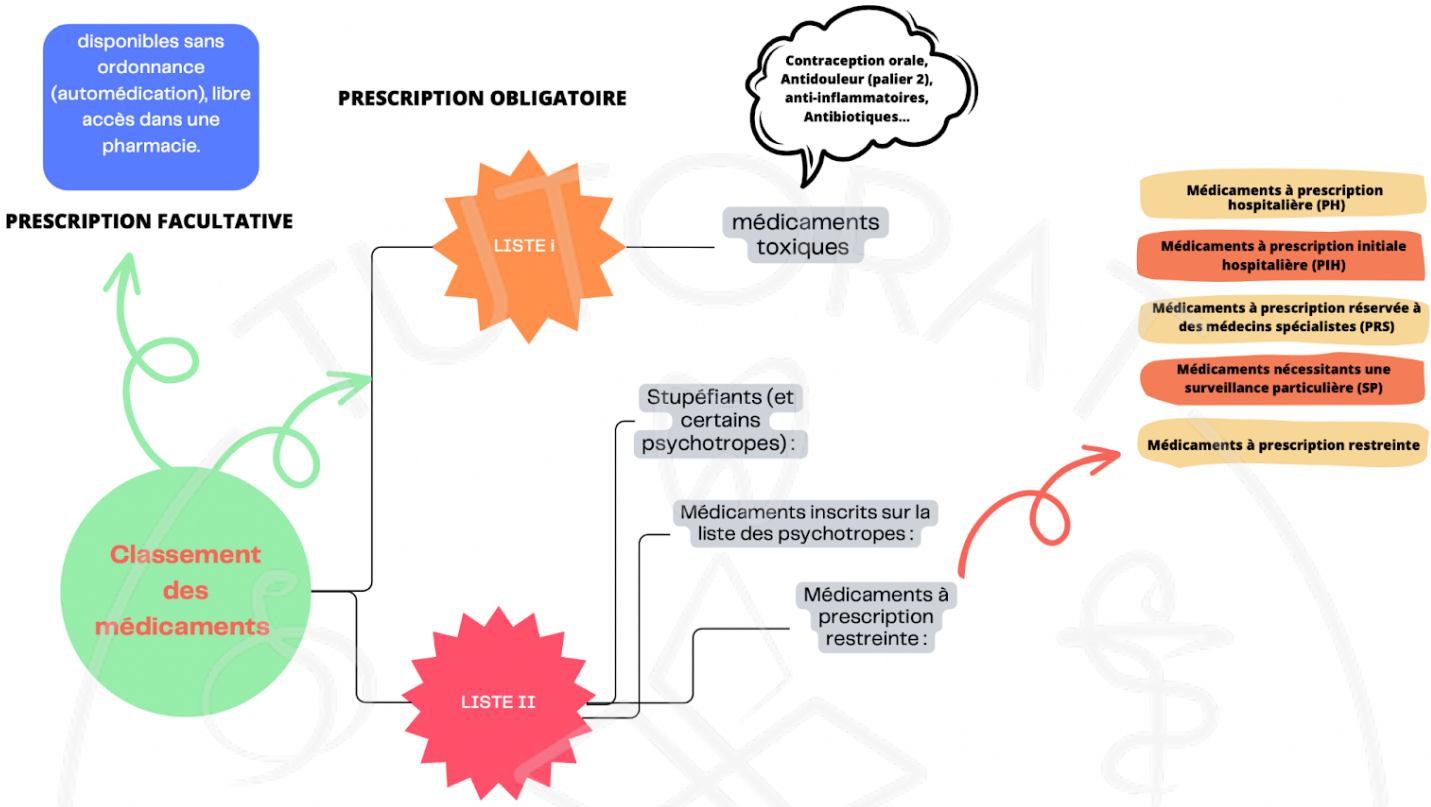
REGLES DE PRESCRIPTION

Ce chapitre est plutôt simple à comprendre. Il nécessite surtout de bien connaître les différents types d'ordonnances et leurs spécificités ainsi que de bien comprendre les rôles et responsabilités du médecin et du pharmacien en termes de prescription.

LES DIFFERENTS TYPES D'ORDONNANCES :

Types d'ordonnances :	Pour qui / quoi ?	Organisation	Particularités
BIZONE	Pour les patients atteints d'une **affection de longue durée (ALD)**.	Partie **d'identification du prescripteur et du patient.**	**La partie haute réservée aux médicaments en rapport avec l'ALD** exonérante, prise en charge à 100 %. **Partie basse utilisée pour les autres médicaments** avec PAC aux conditions habituelles.
SÉCURISÉE	Tout médicament classé **stupéfiant** ou assimilé doit être prescrit sur ce type d'ordonnance		Mentions pré-imprimées en bleu sur papier filigrané blanc naturel sans azurant optique + grammage spécifique : Doivent apparaître ; • N° d'identification du lot d'ordonnance ; • Dose en toutes lettres.
DE MÉDICAMENT D'EXCEPTION	Médicaments **coûteux** dont le remboursement est **limité à certaines indications définies** par une fiche d'information thérapeutique.	4 volets : • Volet 1 à conserver par **l'assuré**. • Les volets 2 et 3 à adresser à **l'organisme d'assurance maladie** avec la feuille de soins • Le volet 4 à conserver par le **pharmacien**. 3 zones : patient, médecin, pharmacien.	
MANUSCRITE / INFORMATISÉE			
POUR ANCIEN COMBATTANT			

B. CLASSEMENT DES MEDICAMENTS



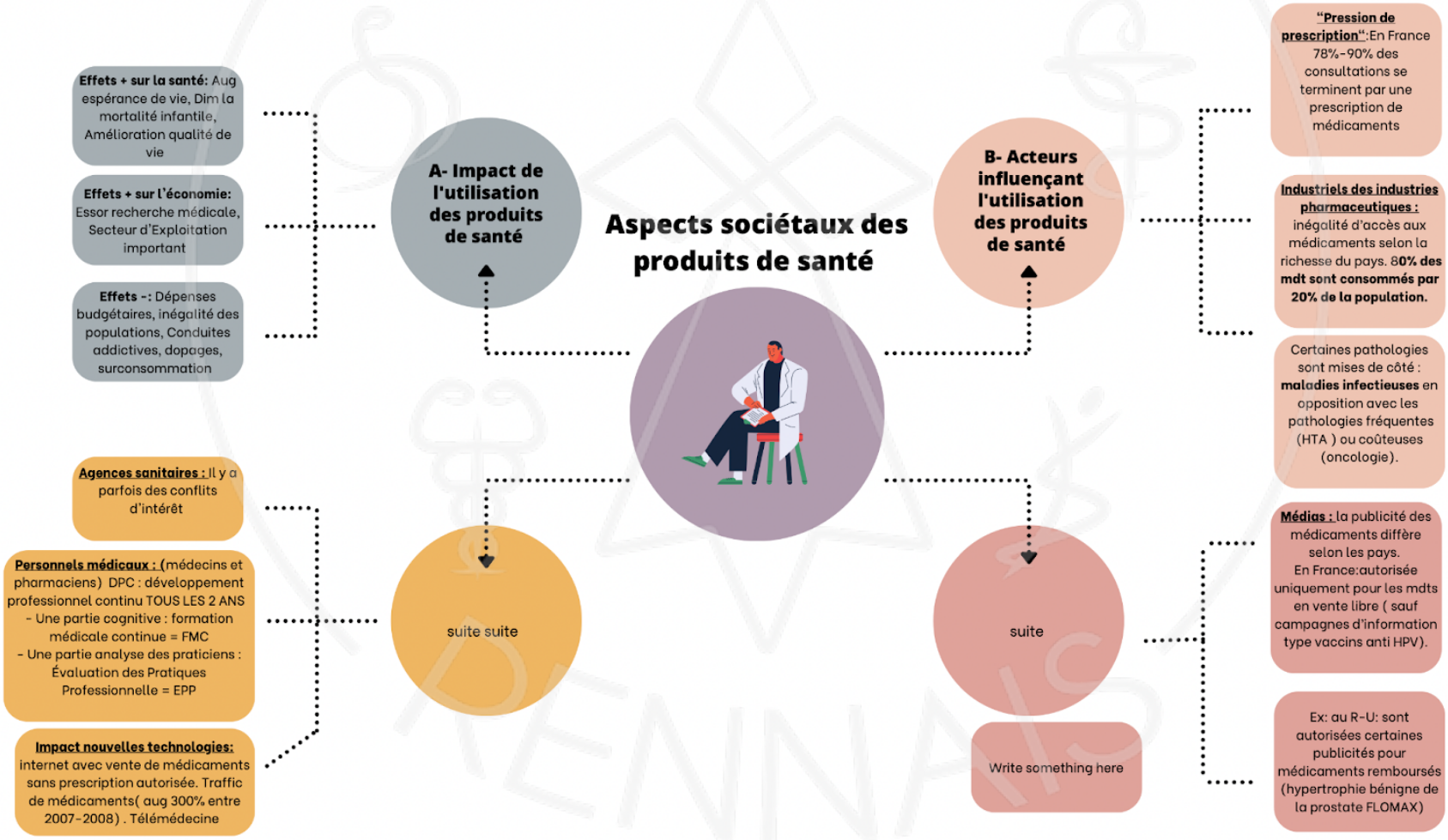
Liste	Type d'ordonnance	Durée de prescription	Quantité délivrée	Conditionnement
Liste I	Ordonnance simple non renouvelable sauf mention contraire Validité 3 mois	12 mois	28 jours max sauf exception (contraception)	Étiquette blanche Cadre rouge
Liste II	Ordonnance simple renouvelable sauf mention contraire	12 mois	28 jours	Étiquette blanche Cadre vert
Stupéfiants	Ordonnance sécurisée	7 (injectables) à 28 jours	7 à 28 jours fractionnement	Étiquette blanche Cadre rouge
Assimilés stupéfiants	Ordonnance sécurisée non renouvelable *	28 jours**	7 jours§ 28 jours	

Notes personnelles

ASPECTS SOCIETAUX ET ECONOMIQUES

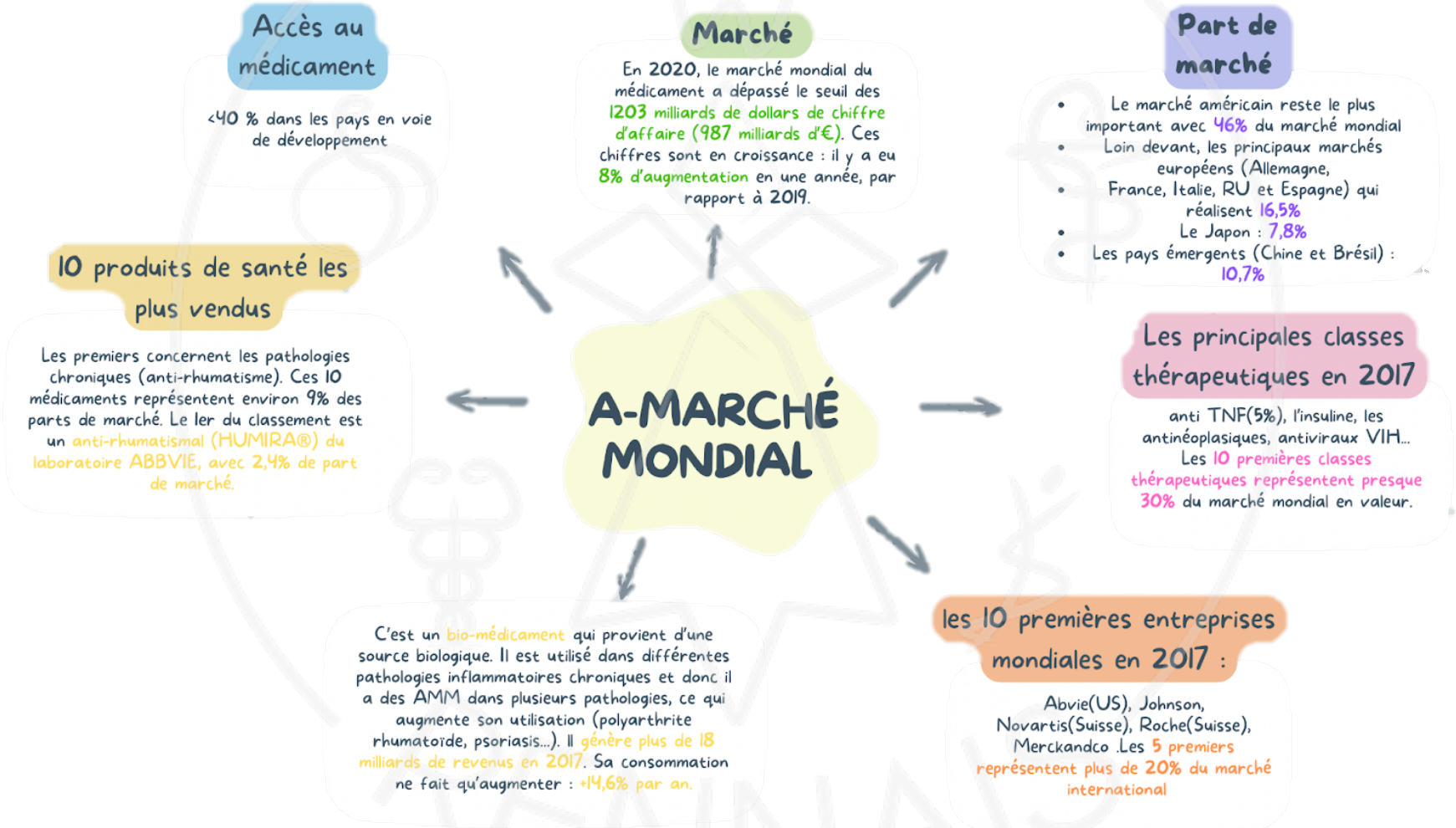
Bien que ce chapitre puisse paraître indigeste avec ses nombreux chiffres, nous vous conseillons de l'apprendre petit à petit pour bien le maîtriser. Les parties I-B et II sont les plus susceptibles de tomber.

I-ASPECTS SOCIETAUX DES PRODUITS DE SANTE



II - ASPECTS ECONOMIQUES DES PRODUITS DE SANTE

A- Marché mondial



ATTENTION : CHIFFRES TRÈS SUSCEPTIBLES DE CHANGER CHAQUE ANNÉE

B- STRATEGIE DE FUSION DES GRANDS GROUPES MONDIAUX



C - LES MEDICAMENTS D'ORIGINE BIOLOGIQUE

Classes de médicaments dont le point commun est de **faire appel à une source biologique** comme matière première du PA qu'ils renferment.

- *≠ médicaments dont le PA est issu de la synthèse chimique.*

Ces médicaments sont en **très grande croissance** avec une ***augmentation annuelle de 12% vs 4%*** pour les chimiques. Les PA biologiques représentent environ **15 % des ventes totales.**

Leur particularité : ce sont des *macromolécules*.

- *La Masse Moléculaire (MM) des médicaments biologiques va de plusieurs dizaines à la centaine de kDa, qu'il faut comparer à la MM des PA chimiques qui est de l'ordre de la centaine de Daltons. Médicaments les plus produits selon la classification ATC :*

- Classe des anti-infectieux à usage systémique
- Anticancéreux et immunodépresseurs

Exemples : vaccins *(malgré leur **très forte présence sur le marché**, représentent seulement 8 % du CA)*, médicaments dérivés du sang, médicaments du plasma sanguin humain.

Les **anticorps monoclonaux** représentent le chiffre d'affaires le plus élevé (plus de la moitié).

En termes de **chiffre d'affaires** dans le secteur des biotechnologies, la France est en **7ème position**. Cependant la France est à la **3ème place** concernant son **nombre d'entreprises**.

D, E, F

E- Les médicaments biosimilaires

- Pour ces médicaments d'origine biologique, il existe une impossibilité de définir une similarité en raison de la nature complexe des molécules et de leur processus fabrication-purification.
- Ce ne sont pas des génériques, mais des copies !

D-Les médicaments génériques

- Copie d'un médicament original (princeps) après expiration du brevet (20 ans)
- En France, les génériques représentent :
- 30% en valeur des mdts vendus en France
- 40% en volume (nombre de boites)
- Les économies réalisées sont d'environ **2,4 milliards d'euros** (potentiellement encore 1 milliard d'euros de plus)

F- Le médicament en France

- **Chiffre d'affaire** réalisé :
- En **France** = **28** milliards d'euros
- A **l'exportation** = **25** milliards d'euros
- A **l'importation** = **19** milliards d'euro
- On exporte plus que ce l'on importe. On est le **5ème** pays producteur pharmaceutique en Europe.

II-

- La grande majorité du chiffre d'affaire sont les médicaments qui sont vendus en officine (≈ 70% du CA, 30% à l'hôpital). La majorité du chiffre d'affaire est réalisée par les médicaments remboursables (90%).
- Investissement recherche et développement, en part du chiffre d'affaire (%) : **pharmaceutique > aérospatial > automobile.**

- Secteurs d'emplois des entreprises:

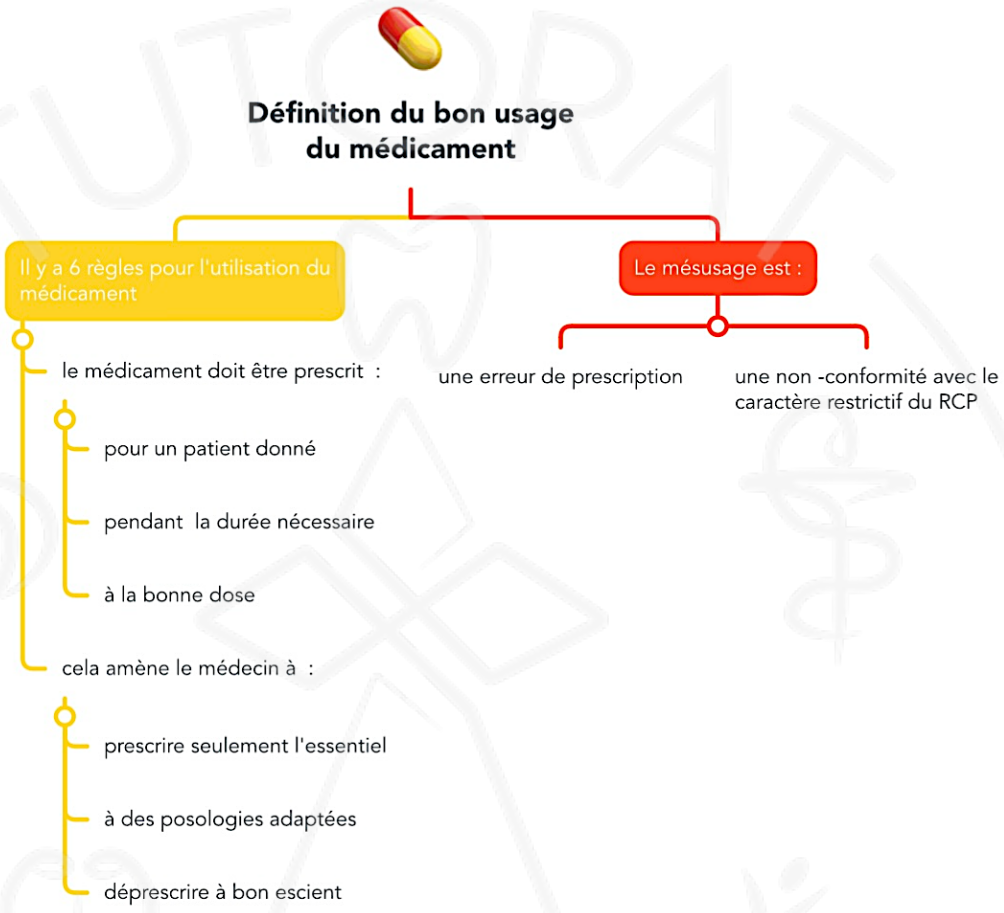
-la production (41%)
-la commercialisation (12%)
-l'administration (14%)
-la R&D : (16%)

- L'industrie pharmaceutique en France comprend des entreprises jeunes

Notes personnelles

BON USAGE DU MEDICAMENT (PR. OGER)

I - DEFINITION

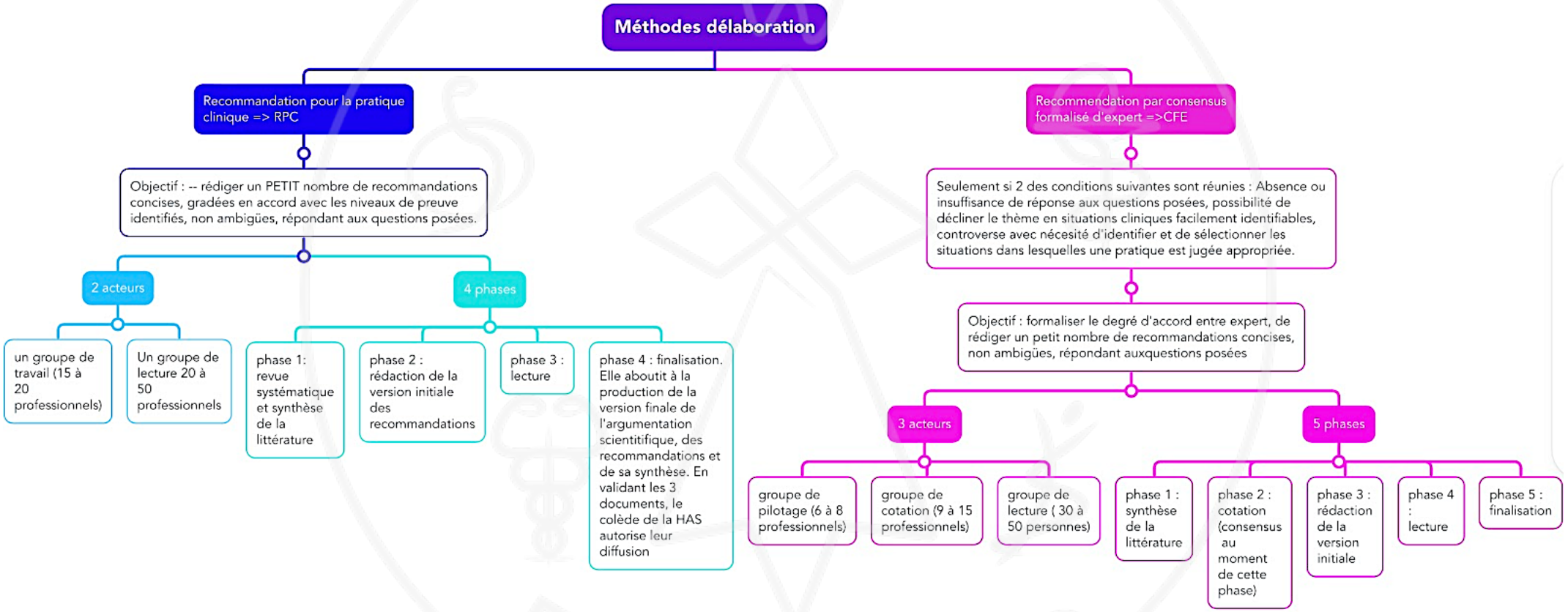


II - LES REFERENTIELS

A. Les différents référentiels :



B. Les méthodes d'élaboration



III- RESUME DU RCP

Il contient :

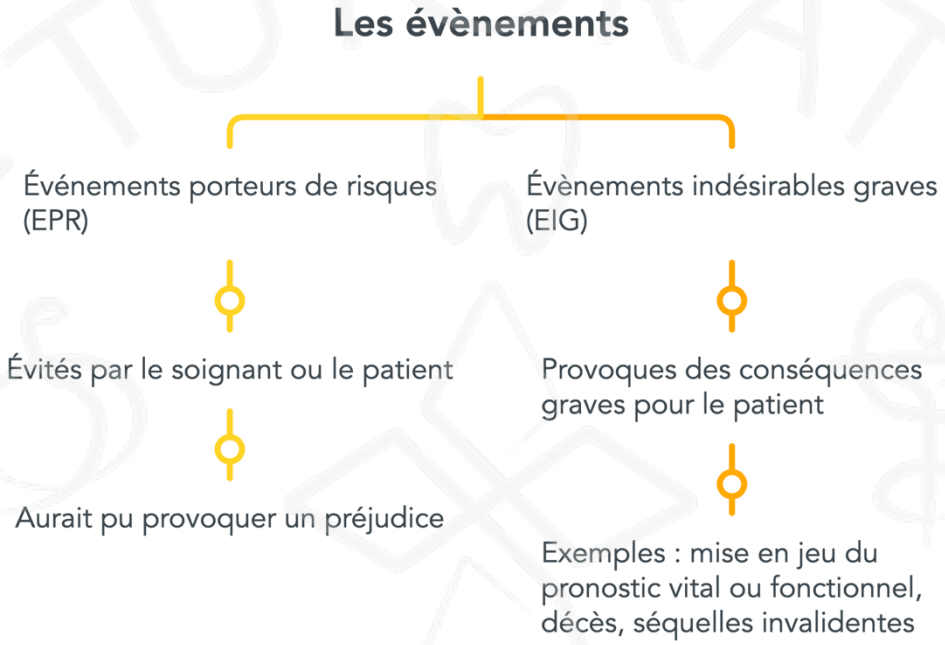
- Formes et présentation, composition
- Indications, posologie et mode d'administration
- Contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, interactions, grossesse et allaitement
- Effets indésirables, surdosage
- Pharmacodynamie, pharmacocinétique
- Modalités de conservation
- Prescription, délivrance, prise en charge

NOTES PERSONNELLES

BON USAGE DU MEDICAMENT (PR. BACLE)

Les événements indésirables associés aux soins (EIAS) sont des événements liés aux soins, et non à l'évolution normale de la maladie.

LES ÉVENEMENTS INDESIRABLES LIES AUX SOINS



Les niveaux de gravité d'un événement indésirable associé aux soins (EIAS)

Niveau 1 « Mineur »	Niveau 2	Niveau 3 « Majeur »	Niveau 4 « Critique »	Niveau 5 « Catastrophique »
Provoque un **désagrément** ou une **insatisfaction** au patient	**Impacte** le patient **sans mise en jeu de sa sécurité et sans interrompre** sa prise en charge initiale	**Prise en charge spécifique ou une surveillance accrue** sont nécessaires sans pour autant interrompre la prise en charge	L'EIAS est **récupéré** au final avec des **conséquences réversibles**	L'EIAS est **difficilement récupérable**. On pourra au mieux atténuer ses conséquences qui restent cependant importantes et **irréversibles**
Erreur d'identification d'un patient rattrapée avant qu'on lui donne son médicament	Examen réalisé mais pas à la bonne personne	Chute d'un patient avec plaie du front nécessitant des points de suture	Administration d'un mauvais médicament entraînant une détresse respiratoire et une hospitalisation	Erreur du site chirurgical avec ablation du rein fonctionnel au lieu du rein atteint

II - PLACE DES MEDICAMENTS DANS LES EVENEMENTS INDESIRABLES LIES AUX SOINS



Les EIG responsables de l'hospitalisation

3 à 5% des hospitalisations dû aux **EIG**

1/20 séjour causé par un EIG associé aux soins
(mise en jeu du pronostic vital, incapacité à la sortie, décès)

Majorité des causes : les médicaments = 0,7 en 2004 et 1,3 en 2009

Cause principale

L'origine principale pour les EIG **évitable** :

Utilisation des produits de santé = **1,6%** des séjours en **2009** et **1,1%** en **2004**

En augmentation

Infection du site opératoire dû à une intervention antérieure

- **Diminution durée séjour**
- **Défaut des soins en ville**

EI (Événement Indésirable)

35% à 40% des EI **durant** hospitalisation sont jugés **évitables**

EI (Événement Indésirable)

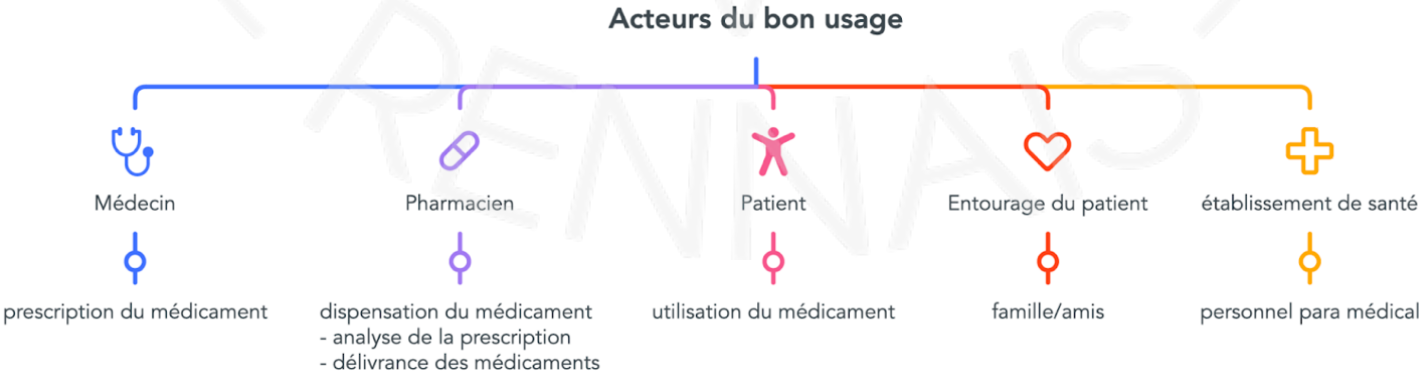
1 tous les 5 jours pour **30 lits**

1/10 patient subirait un préjudice lors des soins

1/2 (=45%) EIG évitable associés à des produits de santé
dont **85% à des médicaments**



II- ACTEURS DU BON USAGE



Le modèle du "fromage suisse"

« L'erreur est inséparable de l'intelligence humaine »



Les défenses, les barrières et les sécurités peuvent être comparées à des « tranches » de gruyère

Les « trous » qui symbolisent les failles dans chaque niveau de défense

Les trous peuvent être stoppés avec chacun des acteurs d'un bon usage

si tout le monde fait une erreur en même temps, cela peut aboutir à un accident iatrogène

Dû à la prescription de médicament

Causes individuelles (causes immédiates) - **20%**

L'infirmière donne le mauvais traitement

Défaut d'aptitude

Défaut d'attention, fatigue

Décision non conforme aux référentiels professionnels



Causes systémiques (causes latentes) - **80%**

Surcharge des services

Gestion des compétences
- Absence de professionnel compétent
- Défaut de contrôle des compétences
- Défaut de formation continue

Organisation du travail
- Absence de repos de sécurité
- Durée excessive de travail sans repos
- Gestion du personnel inadéquate

Gestion des documents de qualité
- Absence de protocole
- Protocole non accessible
- Protocole obsolète

Encadrement
- Défaut de supervision

III- AMELIORATION DU BON USAGE DES MEDICAMENTS

Respect du cadre réglementaire précis de prescription et dispensation

La prescription et la dispensation est **variable selon les médicaments**

Liste I et II, stupéfiants....

Médicament à **surveillance particulière** (SP)

Médicament **réservés à l'usage hospitalier** (RH)

Prescriptions et/ou initiations de **traitements réservés**

Prescriptions réservées à **certains spécialistes**: cardiologue, oncologue...

Prescription hospitalière (PH) (à réserve hospitalière)

Prescription initiale hospitalière (PIH)

L'indication du médicament doit être **dans l'AMM** sinon le médicament ne sera **pas remboursé par la Sécurité Sociale**

L'autorisation de Mise sur le Marché (AMM) comprend

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

fournit les indications suivantes :
indications
posologie et mode d'administration
contre-indications
mises en garde et précautions d'emploi
interactions
effets indésirables
conditions de conservation
grossesses et allaitement
données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Il contient un **ensemble d'informations** plus particulièrement **destinées au professionnel de santé**

On peut le retrouver sur le site de l'ANSM, le Vidal, le Thérapeutique

La notice Patient

Document **destiné au patient**

C'est une **version vulgarisée du RCP** beaucoup **moins informatif pour les médecins**

Comporte des informations sur :
indications, contre-indications thérapeutiques, modalités d'utilisation et les effets indésirables

Informations sont insérées **dans le conditionnement**

Constitue une des **annexes** de la décision d'AMM et est disponible sur le site de l'ANSM

Le niveau de contraintes pour les intéractions médicamentuses (IAM)

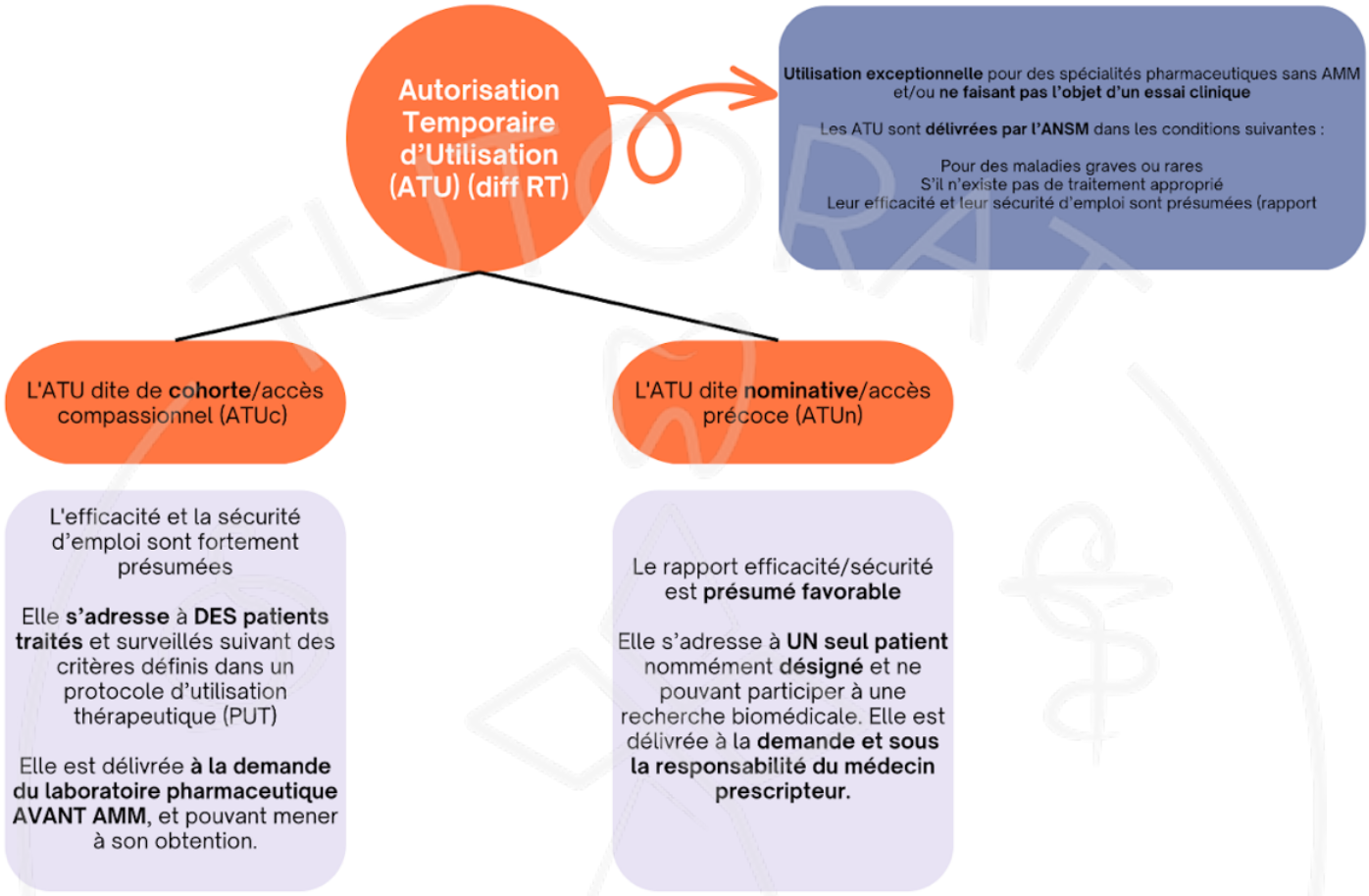
Niveaux définis par l'ANSM

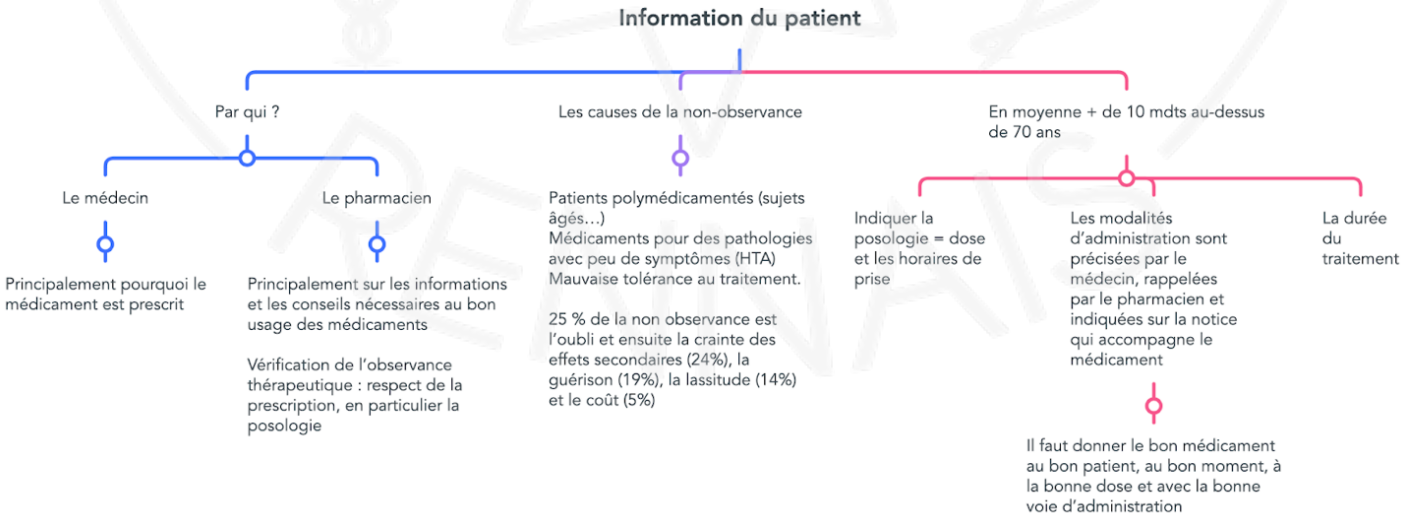
Recensées dans le RCP

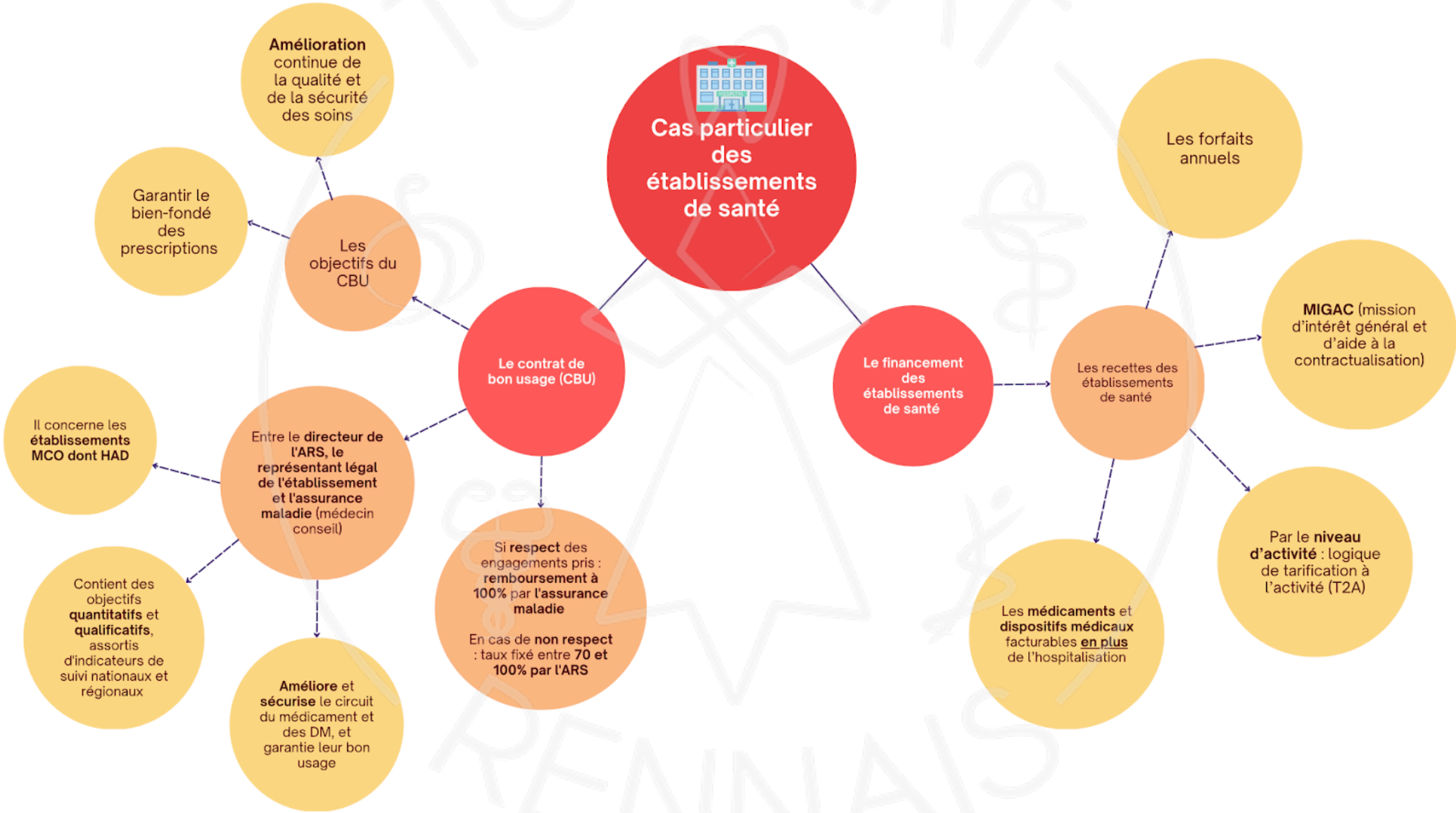
Contre indication	Associations déconseillées (ASDEC)	Associations faisant l'objet de précautions d'emploi (PE)	Associations à prendre en compte (APEC)
Risque **potentiel grave** ou **imprévisible** Ce niveau présente un **caractère absolu** et ne doit donc pas être transgressé **Responsabilité du médecin**	Associations devant être **évitées** mais pour lesquelles le rapport bénéfice/risque est favorable dans certaines situations On parle de contre-indication **relative**.	**Associations possibles**, à **condition** qu'elles soient respectées, décalée les heures de prises, un jour sur deux.	**Risque d'interaction** est réel mais **aucun précaution particulière** ne peut être donnée L'interaction résulte le plus souvent d'une **addition des effets indésirables des 2 protagonistes** de l'association.

Promouvoir le respect des RBP concernant la prescription des médicaments

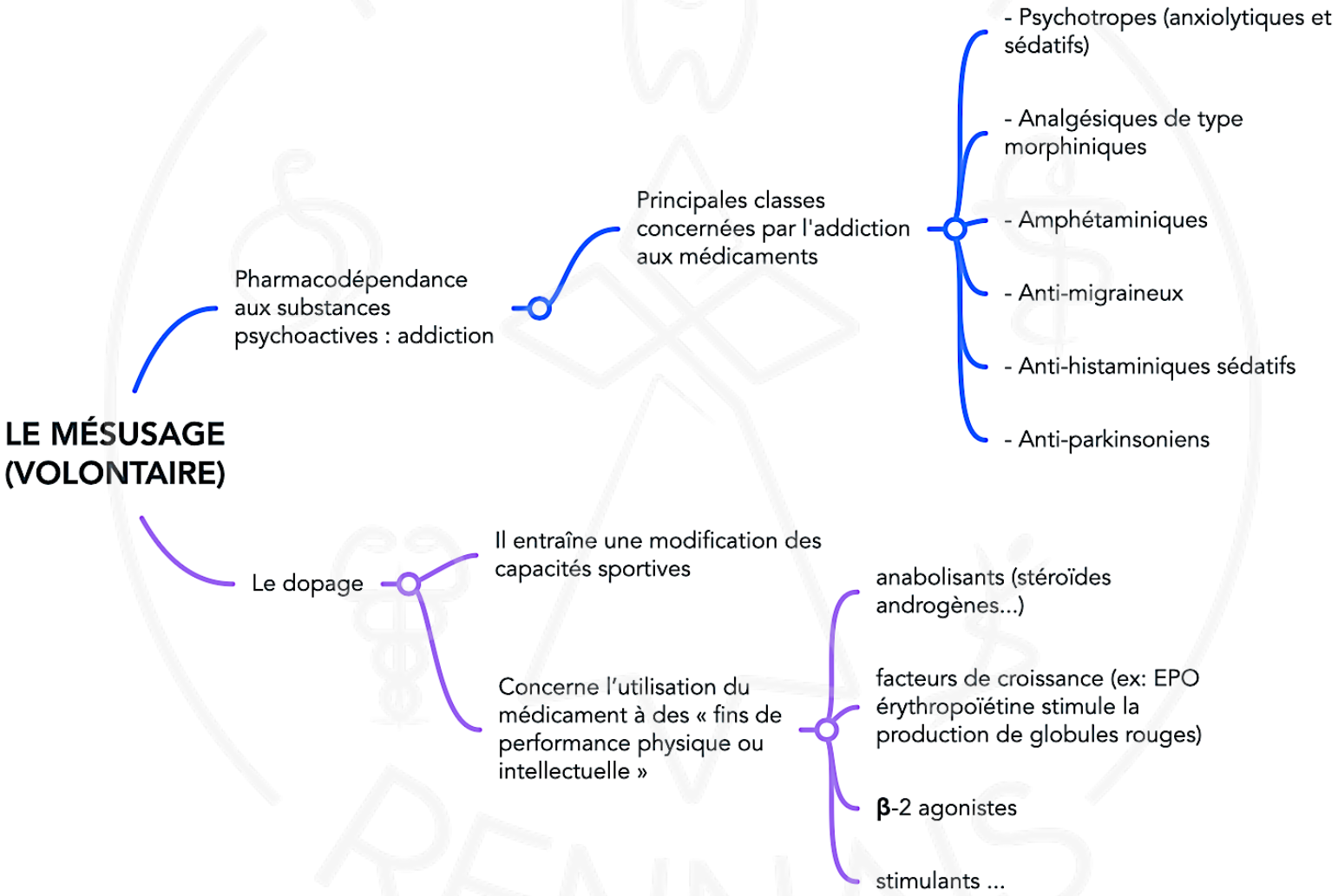
- Pour les **médecins** en matière de **prescription**
  Pour les **pharmaciens** en matière **d'analyse de prescription**
- **Améliorer la formation initiale et continue**
- **Réunion** entre professionnels pour les différents cas de patients RCP
- **Favoriser les pratiques pluri-professionnelles**
- **Améliorer la diffusion et l'appropriation des RBP émis par ANSM, HAS, InCa**
  - **HAS**
    Fiches de bon usage des médicaments
    niveau **d'efficacité**, le **progrès** et la **stratégie thérapeutique**
    À destination des **professionnels de santé**
  - **ANSM**
    Recommandation de bon usage des anticoagulants oraux
    à destination des **professionnels de santé et des patients**
    31 % des EIG rapportés en lien avec le médicament
- **Limiter les prescriptions hors AMM (dispositifs dérogatoires)**
  - Pratique **très répandue**
    « Hors AMM »
    prescriptions qui ne **correspondent pas au RCP en dehors** des **indications** et des **posologies** définies par l'AMM
  - Les **raisons sont diverses**, conscientes comme inconscientes
    À des **besoins de santé publique urgents,** patients non étudiés pendant les essais cliniques
    Interdiction de faire des essais cliniques sur les femmes enceintes
    Prescriptions hors AMM concernent **15% à 20% des prescriptions**
    Il existe des prescriptions hors-AMM qu'il faut **limiter** voire **sanctionner** quand il s'agit de prescriptions compassionnelles, de complaisance et/ou ne reposant sur aucun fondement scientifique.


Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) (diff RT)
Utilisation exceptionnelle pour des spécialités pharmaceutiques sans AMM et/ou ne faisant pas l'objet d'un essai clinique
Les ATU sont délivrées par l'ANSM dans les conditions suivantes :
Pour des maladies graves ou rares
S'il n'existe pas de traitement approprié
Leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées (rapport
L'ATU dite de cohorte/accès compassionnel (ATUc)
L'ATU dite nominative/accès précoce (ATUn)
L'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées
Elle s'adresse à DES patients traités et surveillés suivant des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT)
Elle est délivrée à la demande du laboratoire pharmaceutique AVANT AMM, et pouvant mener à son obtention.
Le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable
Elle s'adresse à UN seul patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Elle est délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur.

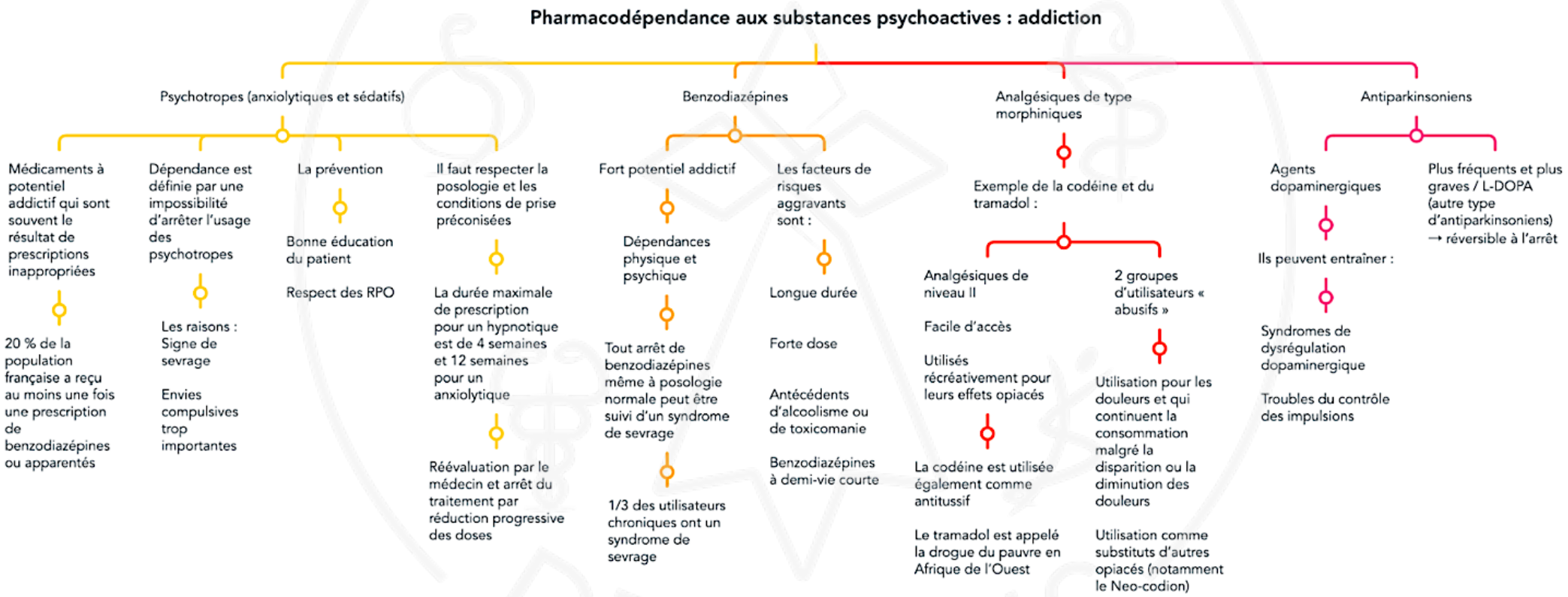

Information du patient
Par qui ?
Le médecin
Principalement pourquoi le médicament est prescrit
Le pharmacien
Principalement sur les informations et les conseils nécessaires au bon usage des médicaments
Vérification de l'observance thérapeutique : respect de la prescription, en particulier la posologie
Les causes de la non-observance
Patients polymédicamentés (sujets âgés…)
Médicaments pour des pathologies avec peu de symptômes (HTA)
Mauvaise tolérance au traitement.
25 % de la non observance est l'oubli et ensuite la crainte des effets secondaires (24%), la guérison (19%), la lassitude (14%) et le coût (5%)
En moyenne + de 10 mdts au-dessus de 70 ans
Indiquer la posologie = dose et les horaires de prise
Les modalités d'administration sont précisées par le médecin, rappelées par le pharmacien et indiquées sur la notice qui accompagne le médicament
La durée du traitement
Il faut donner le bon médicament au bon patient, au bon moment, à la bonne dose et avec la bonne voie d'administration


Cas particulier des établissements de santé
Le contrat de bon usage (CBU)
Les objectifs du CBU
Amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins
Garantir le bien-fondé des prescriptions
Entre le directeur de l'ARS, le représentant légal de l'établissement et l'assurance maladie (médecin conseil)
Il concerne les établissements MCO dont HAD
Contient des objectifs quantitatifs et qualificatifs, assortis d'indicateurs de suivi nationaux et régionaux
Améliore et sécurise le circuit du médicament et des DM, et garantie leur bon usage
Si respect des engagements pris : remboursement à 100% par l'assurance maladie
En cas de non respect : taux fixé entre 70 et 100% par l'ARS
Le financement des établissements de santé
Les recettes des établissements de santé
Les forfaits annuels
MIGAC (mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation)
Par le niveau d'activité : logique de tarification à l'activité (T2A)
Les médicaments et dispositifs médicaux facturables en plus de l'hospitalisation

IV- MESUSAGE (VOLONTAIRE)



A) Pharmacodépendance aux substances psychoactives : addiction



Notes personnelles

Page de Fin.

On vous souhaite bon courage pour cette année qui s'annonce chargée mais qui est aussi très enrichissante ! N'oubliez pas que nous sommes là pour la moindre question ;)

Constance
Tutrice 2022/24

C'est le début d'une grande aventure où vous devrez tout donner pour atteindre vos objectifs. Ne lâchez rien et nous sommes là pour vous soutenir, vous accompagner et répondre à toutes vos questions. On croit en vous !

Eloi
Tuteur 2023/25

Donnez tout ce que vous avez en vous, faites le maximum et n'ayez pas de regrets surtout c'est le principal ! Ça va être une super année :)

Faustine
Tutrice 2023/25

L'année qui vous attend s'annonce riche en apprentissage, heureusement elle passe très vite. On sera toujours là pour vous soutenir :) N'oubliez pas que vous avez toutes vos chances donc ne lâchez rien !

Loane
Tutrice 2023/25

Bon courage pour cette année qui s'annonce mouvementée mais ne lâchez rien vous allez en apprendre énormément sur vous-même, vous pouvez y arriver !

Célestine
Tutrice 2024/25

Je ne vous souhaite que le meilleur pour cette année où vous allez apprendre énormément de choses en cours mais aussi sur vous. Prenez soin de vous, donnez tout ce que vous pouvez et vous allez gérer !

Félix
Tuteur 2025/26