

UE5
Pharmacologie
PASS - 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 EN 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
PARCOURS DU MEDICAMENT 13

DEFINITION ET STATUT DU MEDICAMENT 14
DEFINITION JURIDIQUE DU MEDICAMENT 14
POUR ALLER PLUS LOIN 14
LES DIFFERENTES CATEGORIES JURIDIQUES DE MEDICAMENTS 15
DENOMINATION DES MEDICAMENTS INDUSTRIELS 16

PHARMACO-ECONOMIE 17
COUTS ET FINANCEMENTS DE LA CSBM 17
EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE 17

CIBLES ET MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS 19
I - INTRODUCTION 19
II – CIBLES DES MEDICAMENTS 21
III - PHARMACOMETRIE / QUANTIFICATION DES EFFETS 26

CONCEPTION DU MEDICAMENT 27
PARTIE 1 27

PARTIE 2 32

DEVELOPPEMENT CLINIQUE DES MEDICAMENTS 36

I - LES PHASES DU DEVELOPPEMENT CLINIQUE 36

II – LES GRANDES ETAPES « REGLEMENTAIRES » 36

III - LA RECHERCHE 37

PARAMETRES PHARMACO-DYNAMIQUES 39

I - DEFINITION DE LA PHARMACODYNAMIE 39

II - BASES DE LA RELATION CONCENTRATION-EFFET 39

III - INTERACTION MEDICAMENT-RECEPTEUR : LOI D'ACTION DE MASSE 40

IV - RELATION CONCENTRATION - EFFET 40

V - AGONISTE ET ANTAGONISTE 41

VI - EXPLORATION DE LA RELATION CONCENTRATION - EFFET 42

VII - COMPARAISON DES AGONISTES 42

VII - INTERET DU MODELE 42

VIII - SIGNIFICATION SELON LE TYPE D'EFFET 43

IX - ANTAGONISTES 43

X - INDEX THERAPEUTIQUE 43

XI - CONCLUSION 44

PHARMACO-CINETIQUE 45

I - ABSORPTION → INTESTIN 45

II - DISTRIBUTION 49

III - ÉLIMINATION = METABOLISME + EXCRETION 50

PHARMACOVIGILANCE ET PHARMACOEPIDEMIOLOGIE 54

I - PHARMACOVIGILANCE 54

II - PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE 55

REGLES DE PRESCRIPTION 56

I - INTRODUCTION 56

II - LES DIFFERENTS TYPES D'ORDONNANCES : 57

III - CLASSEMENT DES MEDICAMENTS 58

ASPECTS SOCIETAUX ET ECONOMIQUES 59

I-ASPECTS SOCIETAUX DES PRODUITS DE SANTE 59

II - ASPECTS ECONOMIQUES DES PRODUITS DE SANTE 60

BON USAGE DU MEDICAMENT (PR. OGER) 63

I - DEFINITION 63

II - LES REFERENTIELS 63

III - RESUME DU RCP 65

BON USAGE DU MEDICAMENT (DR. BACLE) 66

I - LES ÉVENEMENTS INDESIRABLES LIES AUX SOINS 66

II - PLACE DES MEDICAMENTS DANS LES EVENEMENTS INDESIRABLES LIES AUX SOINS 67

II - ACTEURS DU BON USAGE 68

III - AMELIORATION DU BON USAGE DES MEDICAMENTS 70

IV - MESUSAGE (VOLONTAIRE) 74

SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE 76

I – CRITERES D'ELIGIBILITE AU STP 76

IATROGENIE MEDICAMENTEUSE 77

INTRODUCTION EN 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 QCMs 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 d'UE 5 est composée de **20 QCM** auxquels vous devez répondre en **30 minutes.**

Normalement, à peu près tous les chapitres sont traités (16 chapitres au total) ce qui veut dire que plusieurs QCM peuvent porter sur un même chapitre (petit comme gros).

ENSEIGNANTS

Pr. Oger	• Structures de régulation du médicament • Pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie • Bon usage du médicament • Règles de prescription et rapport bénéfice/risque • Iatrogénie	Ses cours changent peu d'une année à l'autre et sont plutôt tournés vers l'aspect juridique.
Pr. Laviolle *(Responsable de l'UE)*	• Développement clinique des médicaments	Chapitre très intéressant mais très riche en informations donc attention.
Dr. Bâcle	• Définition et statut du médicament • Bon usage du médicament (2) • Pharmaco-économie • Aspects sociétaux et économiques	Chapitres contenant beaucoup de chiffres (changeant chaque année) qu'il faut connaître ! Ces quatre chapitres sont complexes
Dr. Gicquel	• Conception du médicament	Beaucoup d'exemples et de médicaments sont évoqués, à bien connaître.
Dr. Bruyère	• Pharmacocinétique • Histoire du médicament	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
Dr. Le Daré	• Cibles et mécanismes d'action des médicaments	Le plus important dans ce cours c'est de bien comprendre le mécanisme d'action du médicament plus que d'apprendre par cœur sans réfléchir.
Dr. Lemaitre	• Paramètres pharmacodynamiques • Suivi thérapeutique pharmacologique	Il est important de maîtriser les courbes pour la pharmacodynamie. Suivi thérapeutique pharmacologique est un nouveau cours de l'année dernière. Le professeur a particulièrement insisté sur les critères d'éligibilité au STP.

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 !

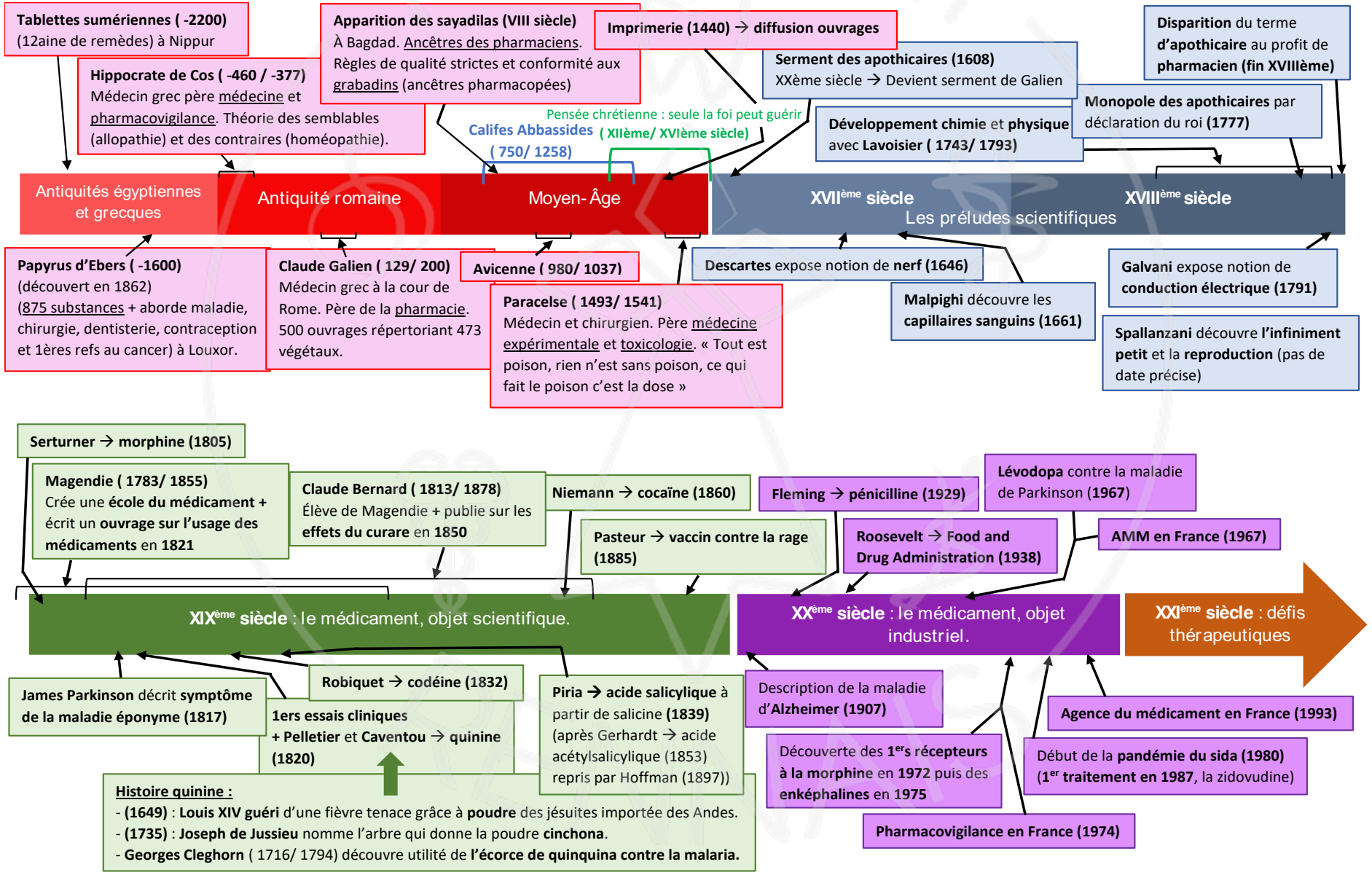
Apprends les chapitres au fur et à mesure et entraîne-toi régulièrement, une des clés pour réussir est de faire beaucoup de conférences classées, d'aller aux conférences et de faire un max d'annales quand le concours approche. C'est ainsi que l'automatisme s'installera.

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.

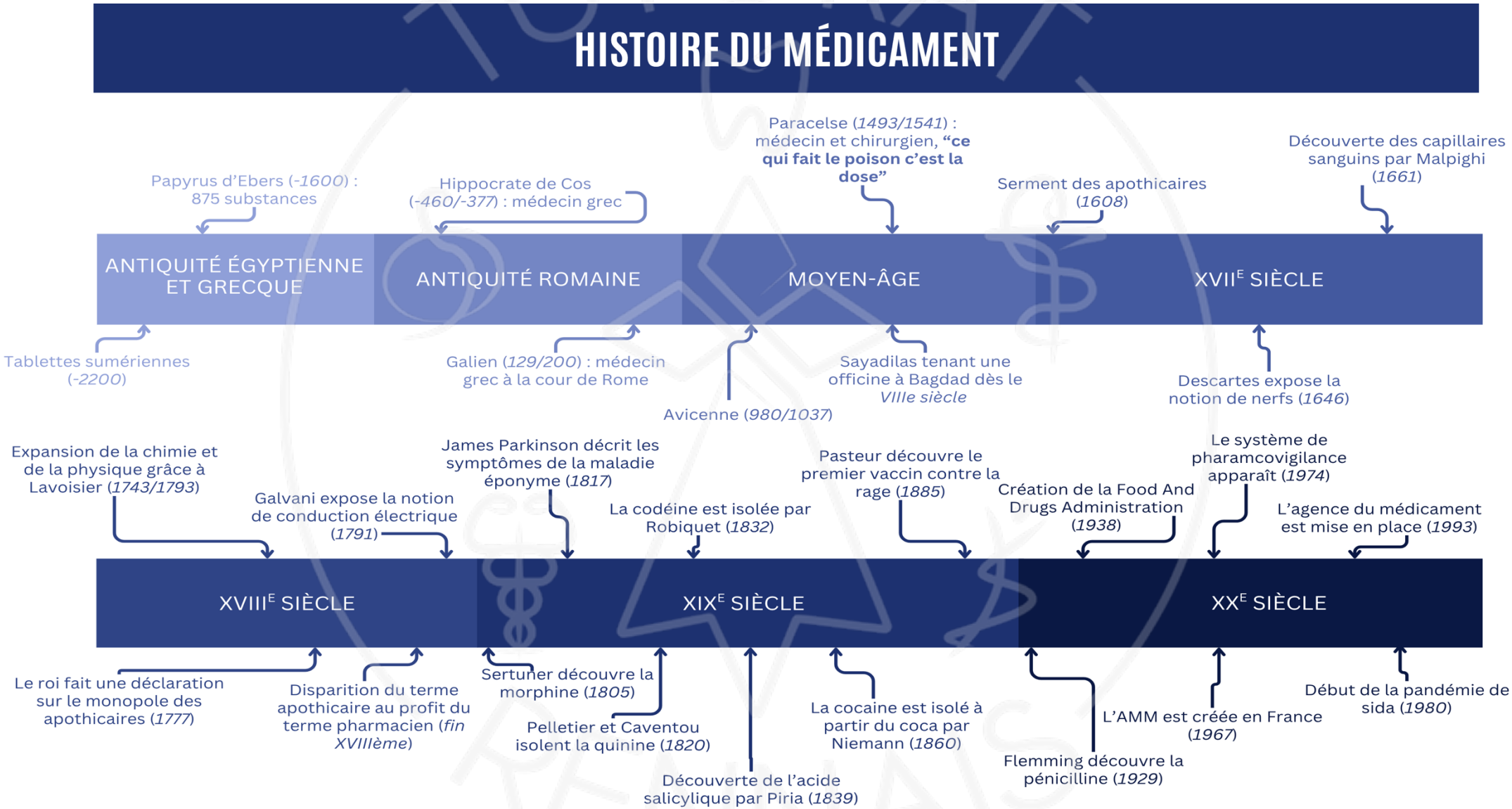
Pour terminer, si tu t'entraînes beaucoup (QCM, QCM encore et toujours) et que tu apprends régulièrement tes chapitres, la pharmaco n'a qu'à bien se tenir !

HISTOIRE DU MEDICAMENT

Pour ce chapitre certaines dates tombent bien plus que d'autres (voir avec les annales). Cette frise est là pour vous aider à situer tous les évènements dans le temps.



Cette frise est à compléter !

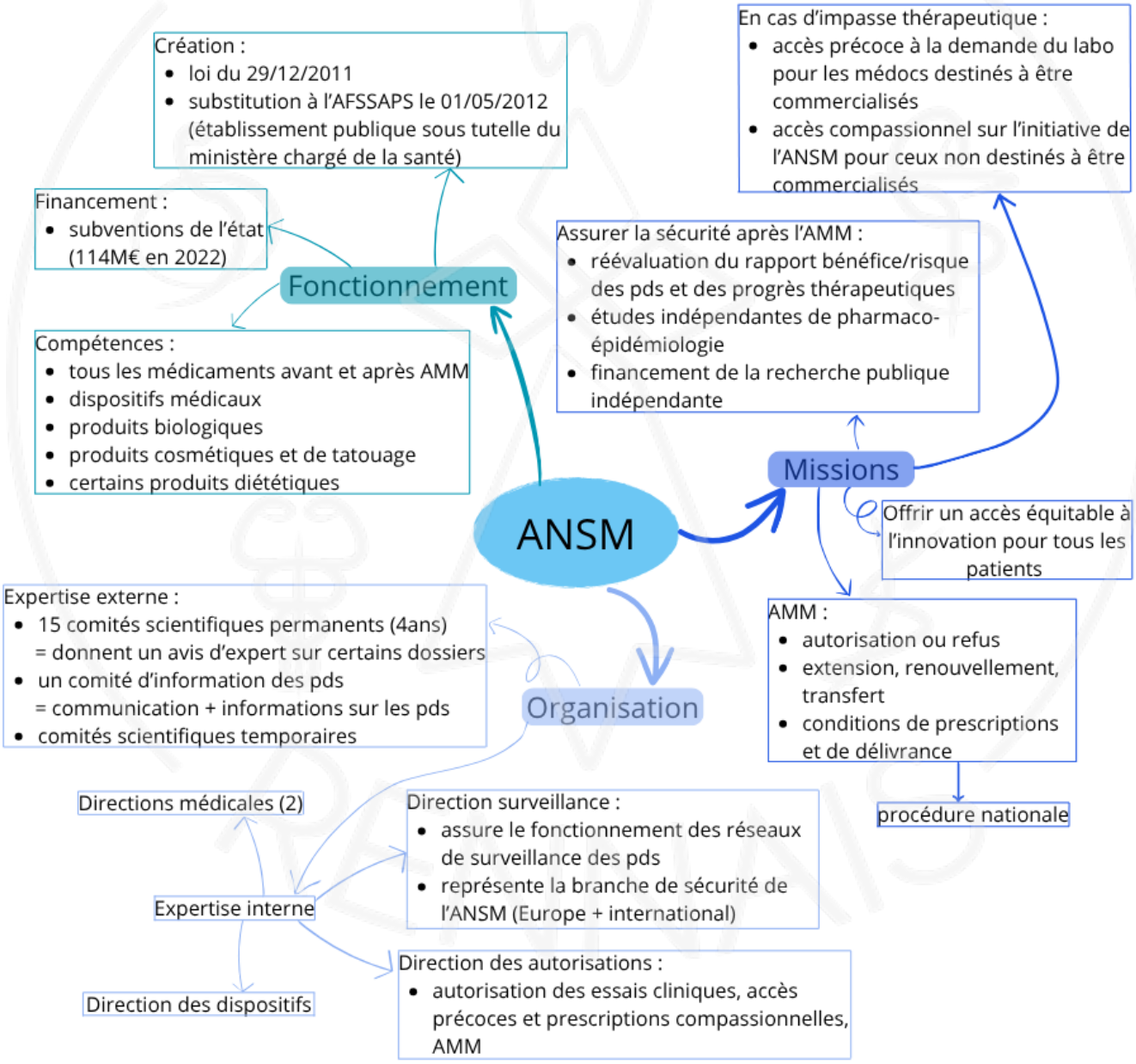


STRUCTURES DE REGULATION DU MEDICAMENT

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

INSTANCES

A – ANSM



B - HAS

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)

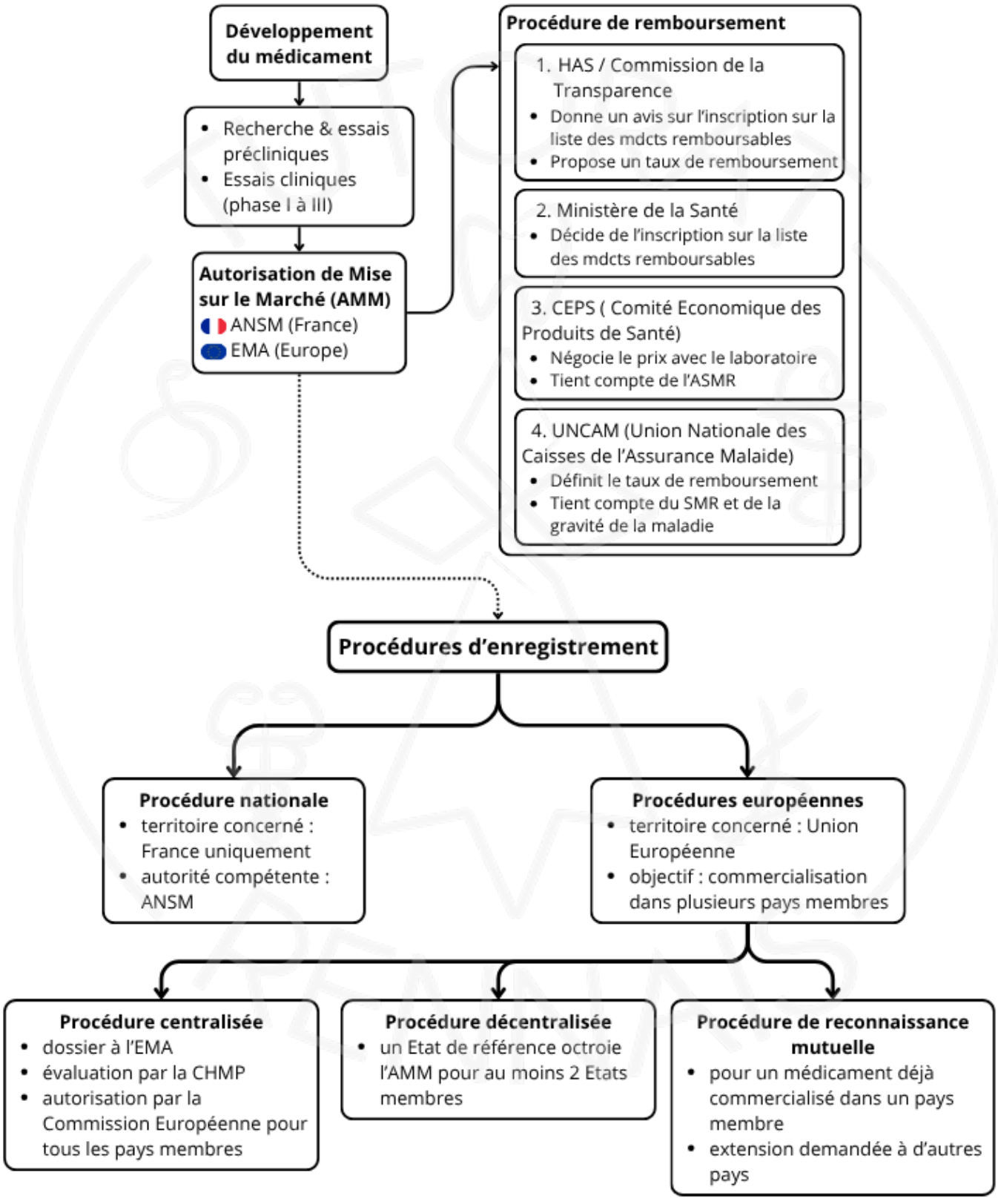
ORGANISATION

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 médicaments
- 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
  - 4 par ministre des affaires sociales de la santé
  - 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**

PARCOURS DU MEDICAMENT



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 alinéas et le rôle du médicament**.

DEFINITION JURIDIQUE DU MEDICAMENT

L'article **L.5111 du code de la santé publique** donne la **définition juridique du médicament**.

Il est composé de **4 alinéas :**

- **Alinéa 1** → Définition du médicament par **présentation** (permet de lutter contre le charlatanisme) et par **fonction** (définition bien plus objective). Définitions **européennes**, **alternatives** et **non cumulatives**.
- **Alinéa 2** → Définition du médicament par **composition** (inclut certains produits diététiques et les repas d'épreuve).
- **Alinéa 3** → Produits de désinfection des locaux et prothèses dentaires ne sont **pas des médicaments**.
- **Alinéa 4** → Sur les **produits frontières** (ils sont dans le doute considérés comme des médicaments).

POUR ALLER PLUS LOIN

Quelques notions sur le médicament qui ne tombent pas souvent mais qui peuvent être intéressantes à comprendre.

Différentes origines :

- Synthèse chimique +++
- Hémi-synthèse
- Biotechnologie
- Végétale, minérale ou animale.

Médicament = Principe(s) Actif(s) ± Excipient(s) = Forme Galénique

Classification ATC (Anatomique, Thérapeutique, Chimique) :

5 niveaux : (**L** = lettre, **C**= chiffre)

1. **L** → Groupe anatomique principal (1 lettre/14)
2. **CC** → Sous-groupe thérapeutique
3. **L** → Sous-groupe pharmacologique
4. **L** → Sous-groupe chimique
5. **CC** → PA ou association de PA

Possibilité d'administration par différentes voies :

- Orale (comprimé, gélule, sirop)
- Parentérale (solution injectable)
- Transmuqueuse (flacon pressurisé)
- Transdermique (patch)
- Rectale (suppositoire)

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) ARTISANALE		PHARMACOPÉE
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

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

DENOMINATION DES MEDICAMENTS INDUSTRIELS

Dénominations des médicaments industriels

Dénomination Commune Internationale (DCI)

- Décernée par l'**OMS**
- **Nom facile à retenir** VS dénominations chimiques sont trop longues et complexes
- Le but est d'**uniformiser** le noms des molécules à travers le monde
- La DCI peut varier légèrement d'un pays à l'autre
- Exemple de DCI : Paracétamol, Venlafaxine, Sildénafil etc…

- Les principes actifs de **mécanisme d'action identique** sont identifiés par un **segment commun dans leur DCI** (pour les PA récents)
- Exemple :
  - Même préfixe (Cef- : attribué aux céphalosporines comme céfuroxim et céfotxime)
  - Même suffixe (-prazole : attribué aux inhibiteurs de la pompe à proton comme oméprazole et pantoprazole)

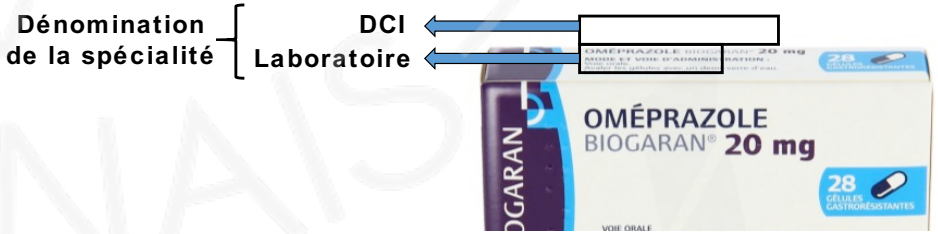
Nom de fantaisie/commercial

- Nom commercial ou nom de marque **déposé par le fabriquant**.
- Seul nom possible en cas d'association de principe actif



Dénomination de la spécialité

- Utilisation de **dénomination commune suivie du nom de fabricant ou de sa marque**
- Limitée aux produits ne contenant qu'**un seul principe actif**
- Utilisée le plus souvent pour les **génériques**

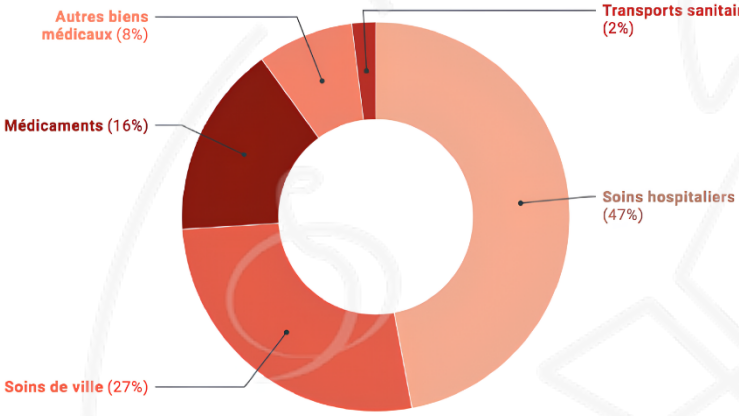


PHARMACO-ECONOMIE

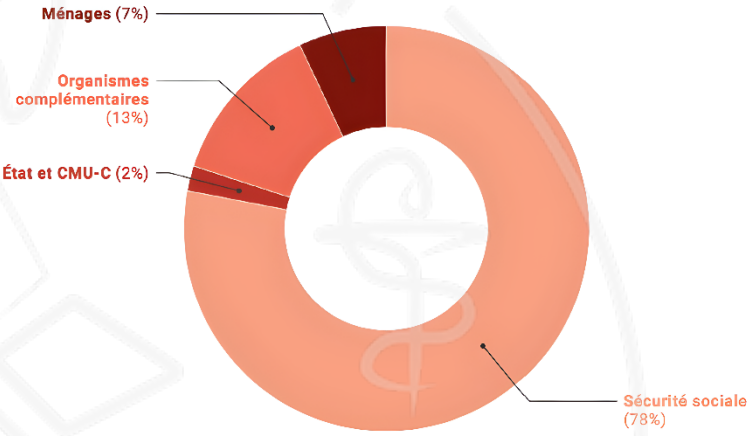
Le grand I de ce chapitre est rempli de chiffres qu'il faut bien maîtriser et qui changent chaque année donc attention.

COUTS ET FINANCEMENTS DE LA CSBM

En 2023 la Consommation de Soins et de Biens Médicaux (**CSBM**) s'élevait en France à **313 milliards d'euros (soit 4600 euros/habitant).** **Attention : les chiffres peuvent changer !**



Les différentes parts de la CSBM en pourcentage



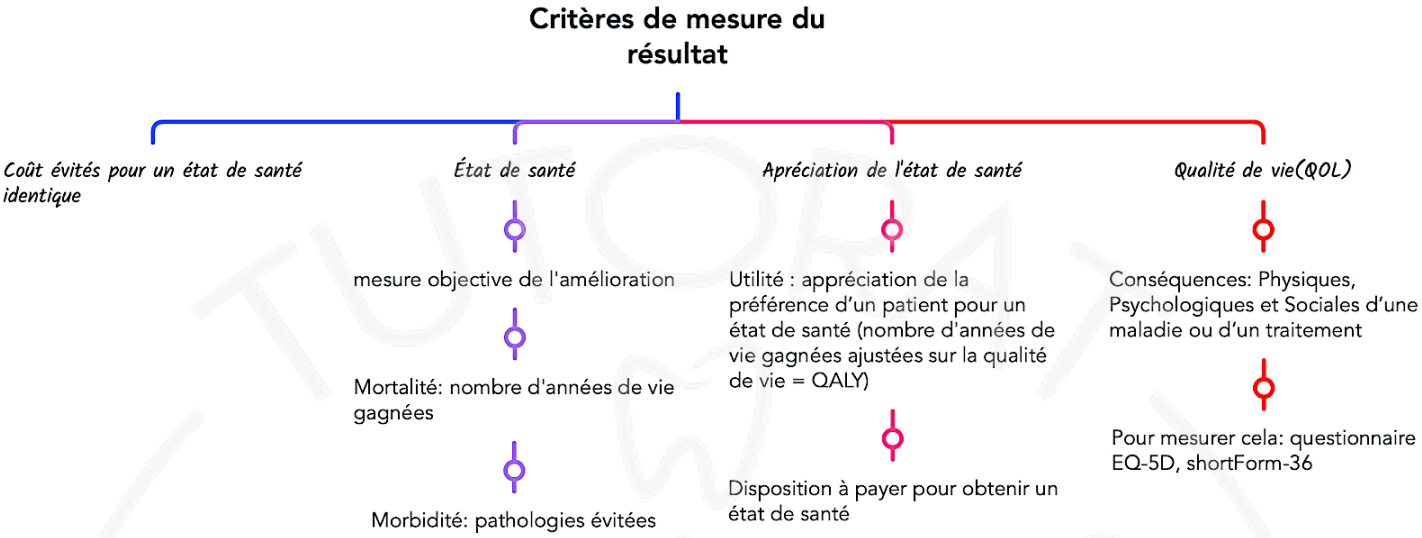
Les différentes parts du financement de la CSBM en pourcentage

EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE

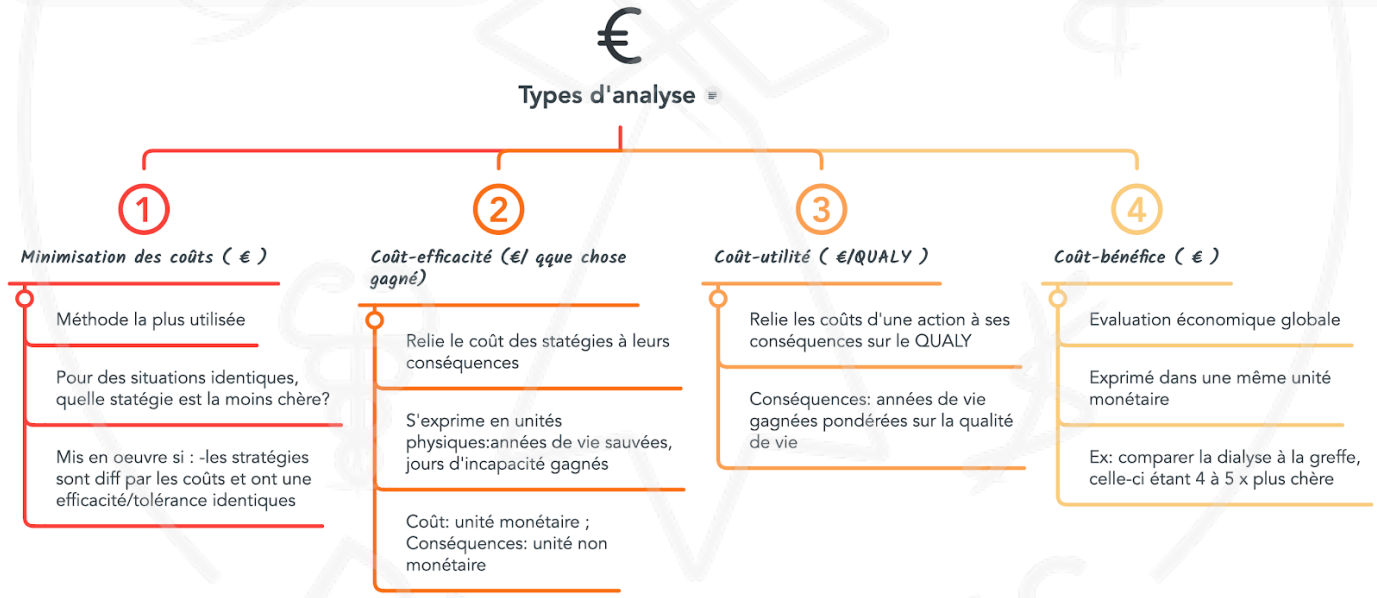
Types de coûts pris en compte

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



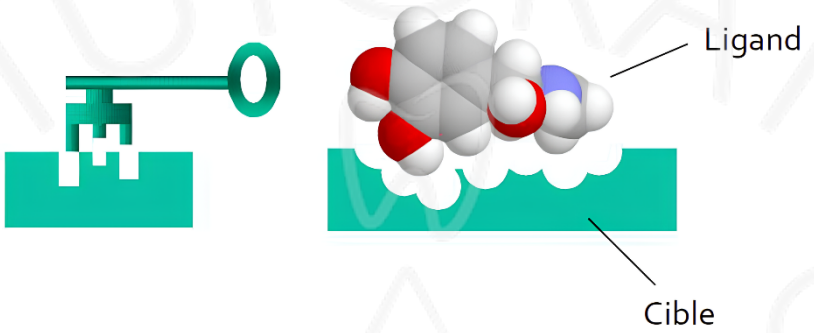
Type d'analyse



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 ?

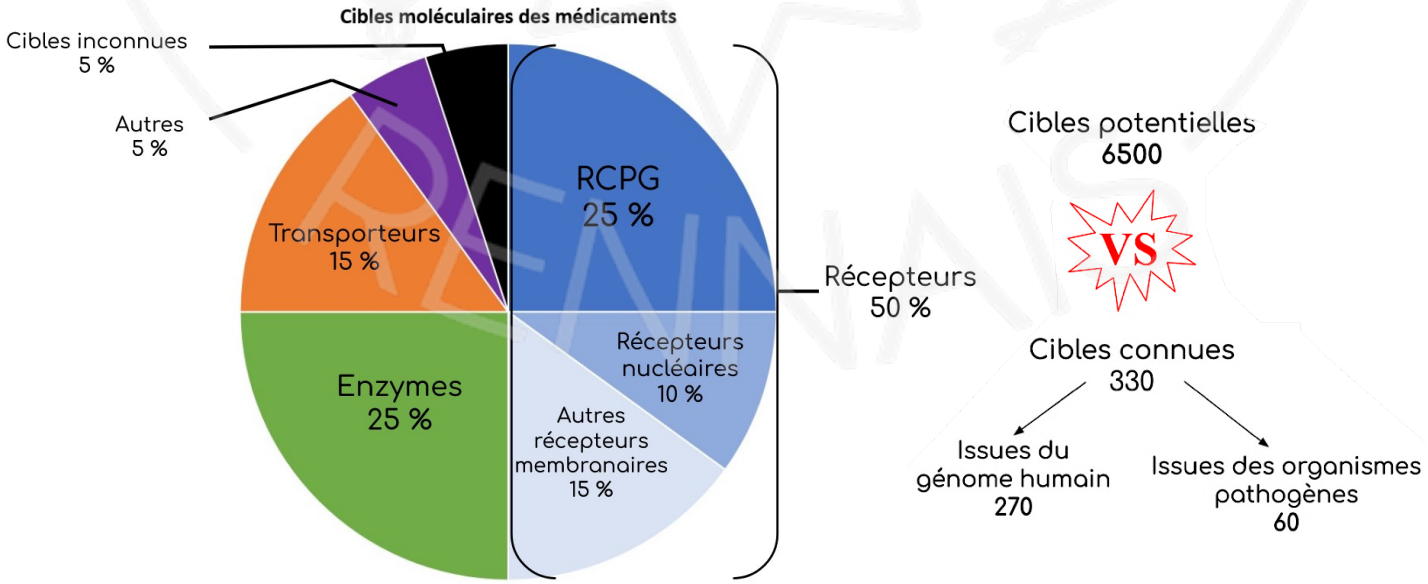
Il s'agit d'une **action clé / serrure.** Le *ligand* (faisant partie du médicament) trouve un *récepteur* qui lui est adapté est l'active.

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)

→ La plupart du temps la liaison entre le ligand et son récepteur est **réversible et saturable**.



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 :

Médiateurs endogènes	
Hormones : sécrétées par les cellules endocrines	- Insuline, glucagon (récepteur membranaire) - Cortisone, hormones thyroïdiennes (récepteur nucléaire)
Autacoïdes : sécrétées par des cellules non neuronales, elles agissent sur des cellules proches.	Histamine, sérotonine
Neuromédiateurs (ou **neurotransmetteurs**)	Tachykinine (peptidique) **VS** Adrénaline (non peptidique)

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

RECAP : TABLEAU DES DIFFERENTS RECEPTEURS 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)*

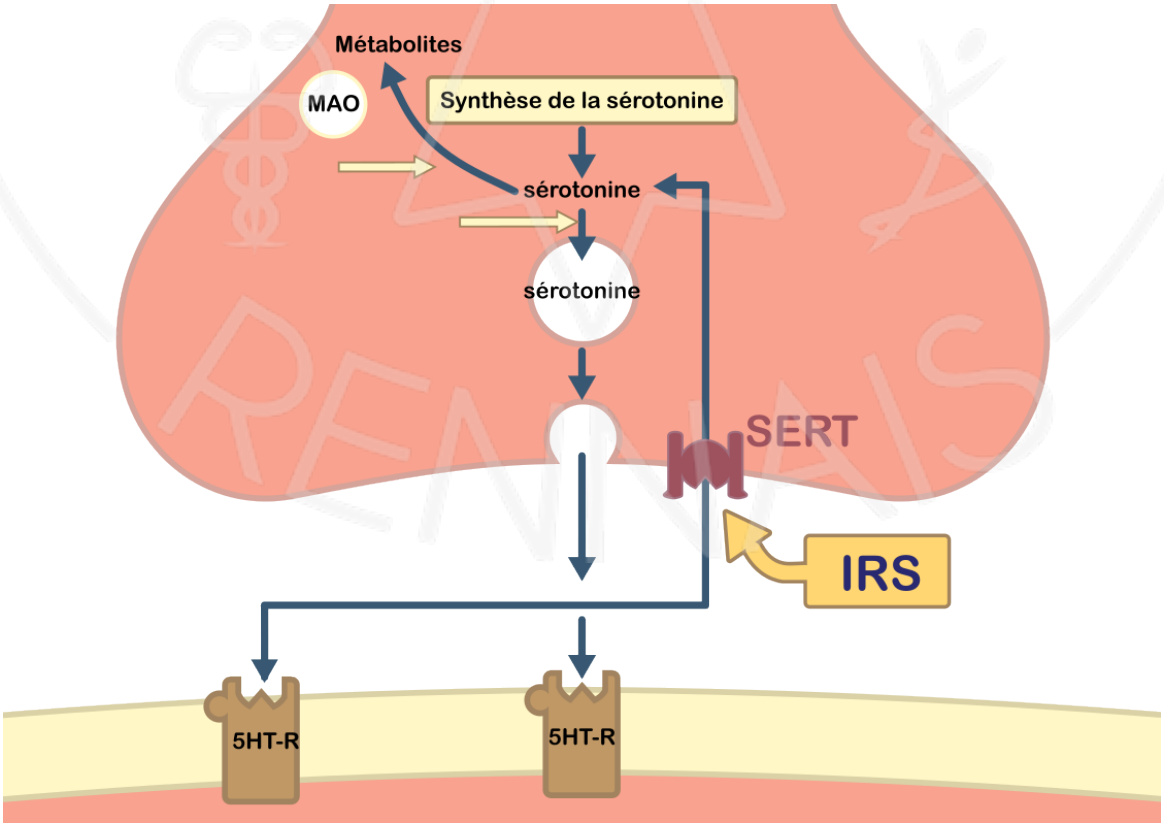
Les Transporteurs

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.

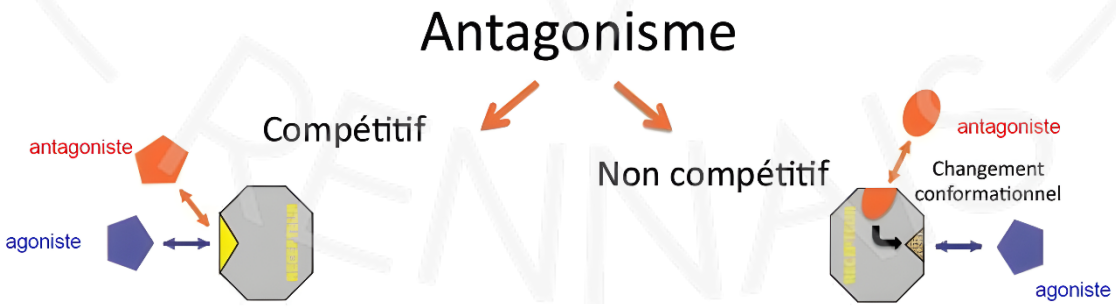
3 - Activité

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*



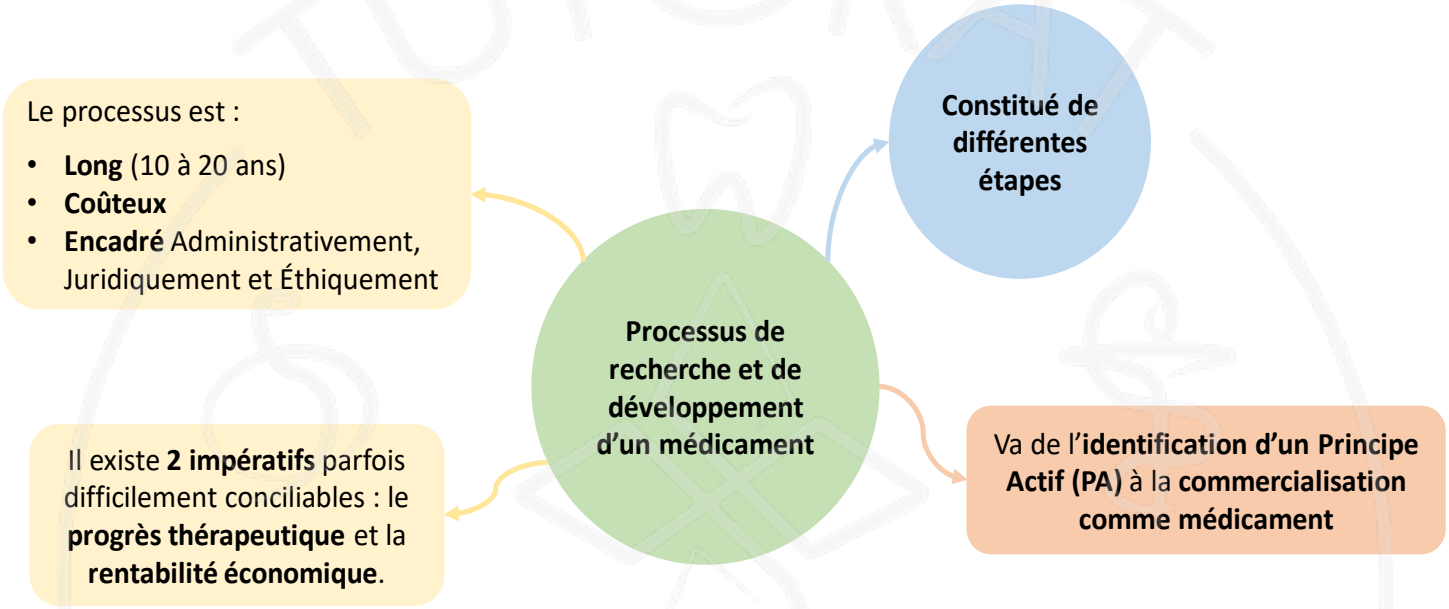
Avant d'envisager le développement d'un candidat médicament, il est indispensable de connaître la/les cibles du PA :

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

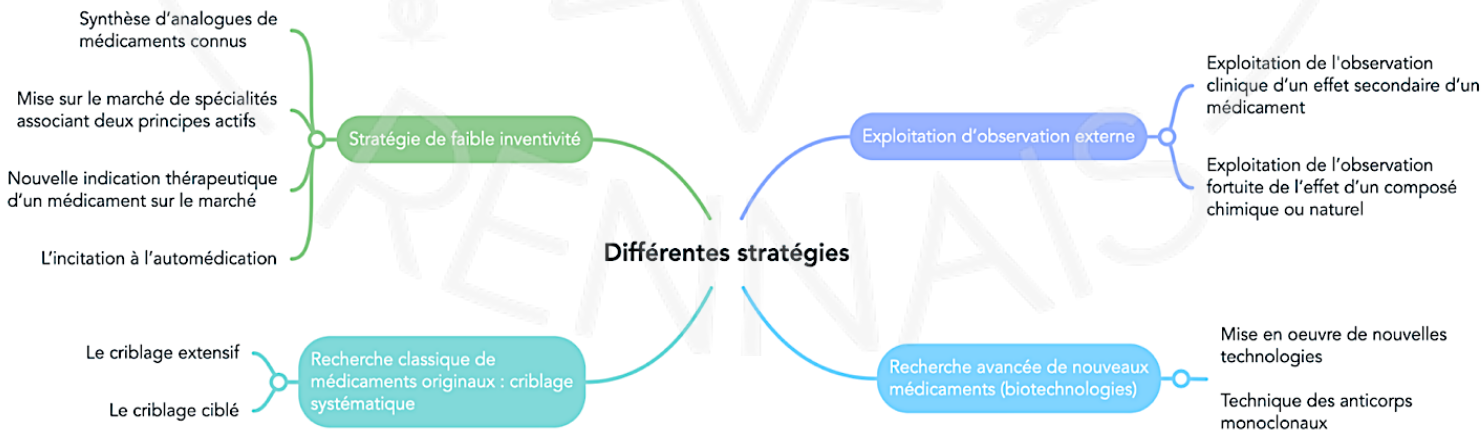
CONCEPTION DU MEDICAMENT

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 – Différentes stratégies de découverte de nouvelles molécules



II – 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 **propriétés optimisées** :

- Plus **actives**
- Paramètres **pharmacocinétiques améliorés**
- Plus **sélectives**
- **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.



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

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.



III - Exploitation d'observation externe

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**

Exemple : Le **viagra** développé initialement comme anti-hypertenseur et cardiotonique fut commercialisé pour lutter contre les problèmes d'érections après la mise en évidence de ses **propriétés pro-érectiles lors des essais cliniques.**

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 = découverte à partir de **données empiriques**.

Exemple :

- Les **glucosides cardiotoniques,** extraits de la digitale et utilisés contre l'insuffisance cardiaque, découverts après observation de l'augmentation du rythme cardiaque de certains animaux qui mangeaient de la digitale.
- Mise en évidence des propriétés vasodilatatrices de la nitroglycérine qui ont permis de fabriquer les **dérivés nitrés**.



On peut aussi découvrir des molécules par **hasard** mais cela reste **très rare** car l'observateur doit être capable de reconnaître le potentiel thérapeutique de ce qu'il observe.

Exemple : Fléming découvre la pénicilline en 1928 après s'être aperçu que dans sa culture de bactéries contaminée par le pénicillium notatum, un champignon, ces dernières ne se développaient pas à proximité du champignon mettant en évidence les propriétés **antibiotiques** de la substance produite par ce dernier.

IV - Recherche classique de médicaments originaux : criblage systématique

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

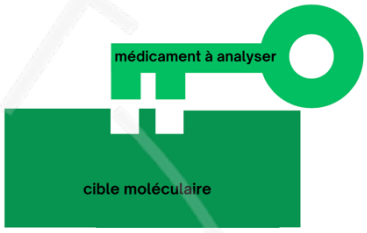
Une chimiothèque

=

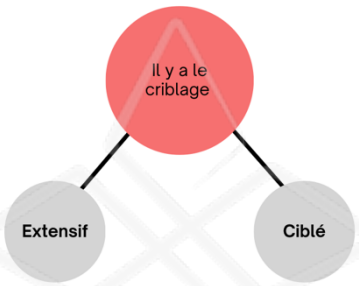
collection de composés chimiques

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	• Très coûteux
• Étude de nombreuses molécules	• 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

V - 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.**

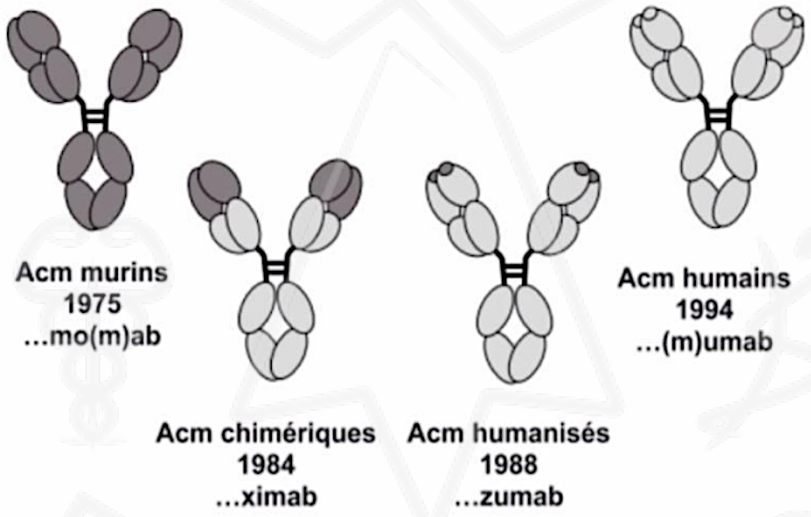
- En **2017** c'est **56%** de thérapies chimiques et **44%** de biothérapie.
- En **2020** c'est **50%** de thérapies chimiques et **50%** de biothérapie.

La technique des anticorps monoclonaux

Les différents types d'anticorps monoclonaux.

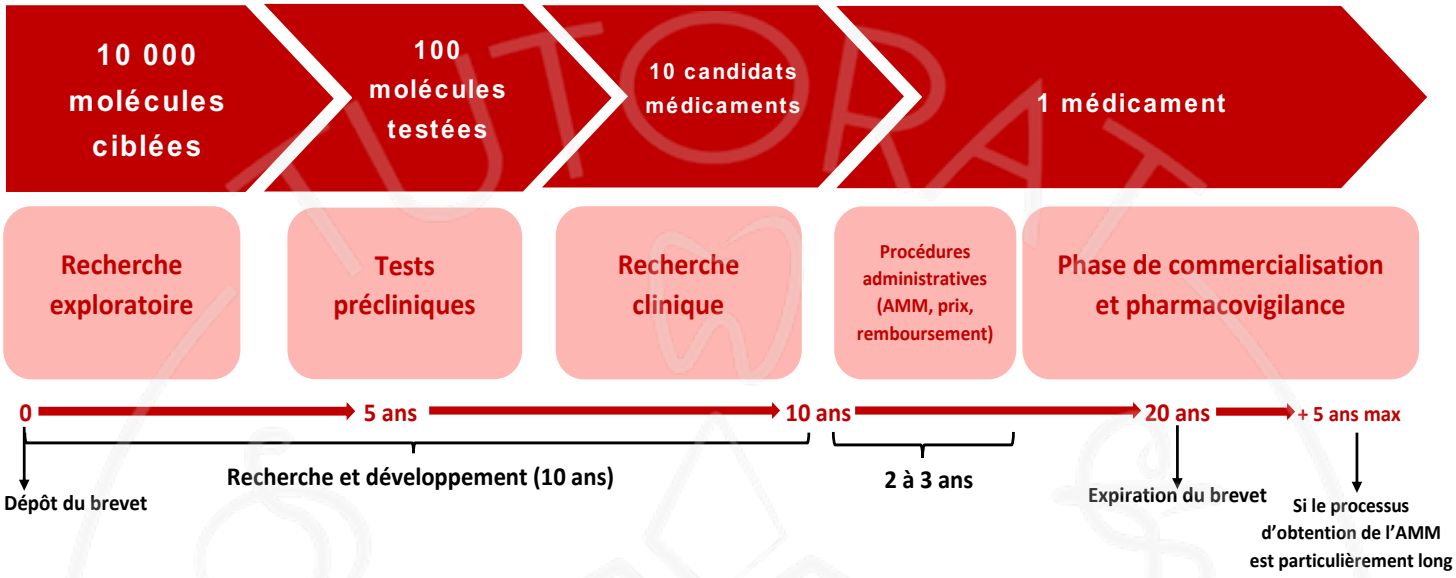
- Devenus assez courant à partir de l'an 2000
- Développés dans les années 70

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.



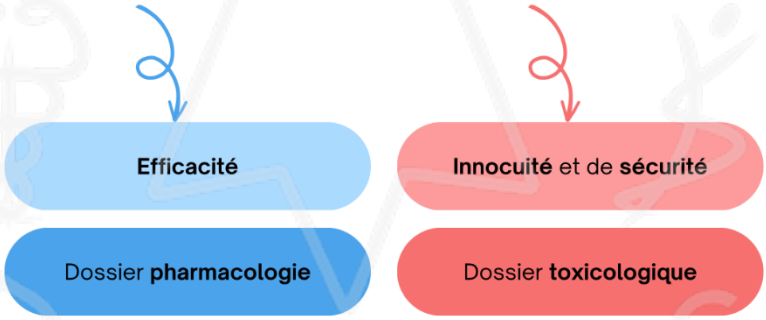
PARTIE 2

Processus de criblage et sélection de molécules



Développement préclinique

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



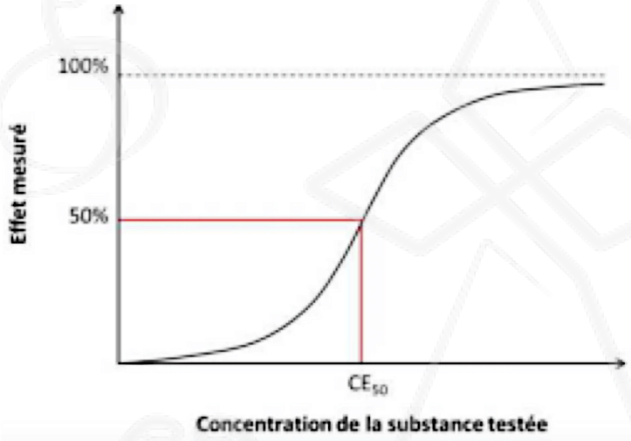
A - Le dossier pharmacologique

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**

Le dossier pharmacologique est constitué d'une :

Étude de **pharmacocinétique** permettant de déterminer le **devenir de la molécule** dans l'organisme.

Étude de **pharmacologie de sécurité** qui vise à connaître l'effet d'un nouveau médicament sur l'ensemble des grandes fonctions de l'organisme et à mettre en évidence les **effets indésirables éventuels**. Elle s'effectue aux **doses thérapeutiques envisagées**.

2 niveaux d'étude :

Fonctions vitales prioritaires :

- **Système nerveux central** : activité motrice, comportement
- Système **cardiovasculaire** : pression sanguine, rythme cardiaque
- Fonction **respiratoire** : volume respiratoire

Études complémentaires :

- Systèmes **rénal** et **urinaire**
- Système **gastro-intestinal**
- Système **immunitaire**

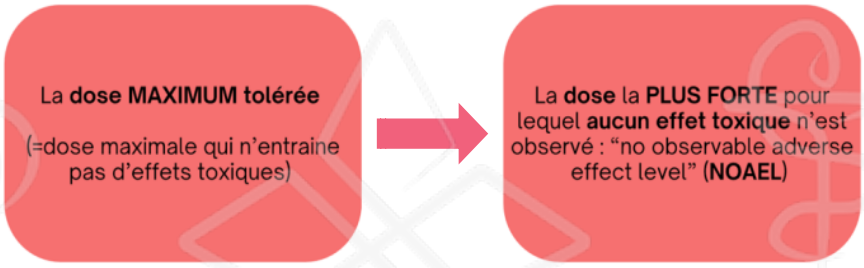
B - Étude de toxicité

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**

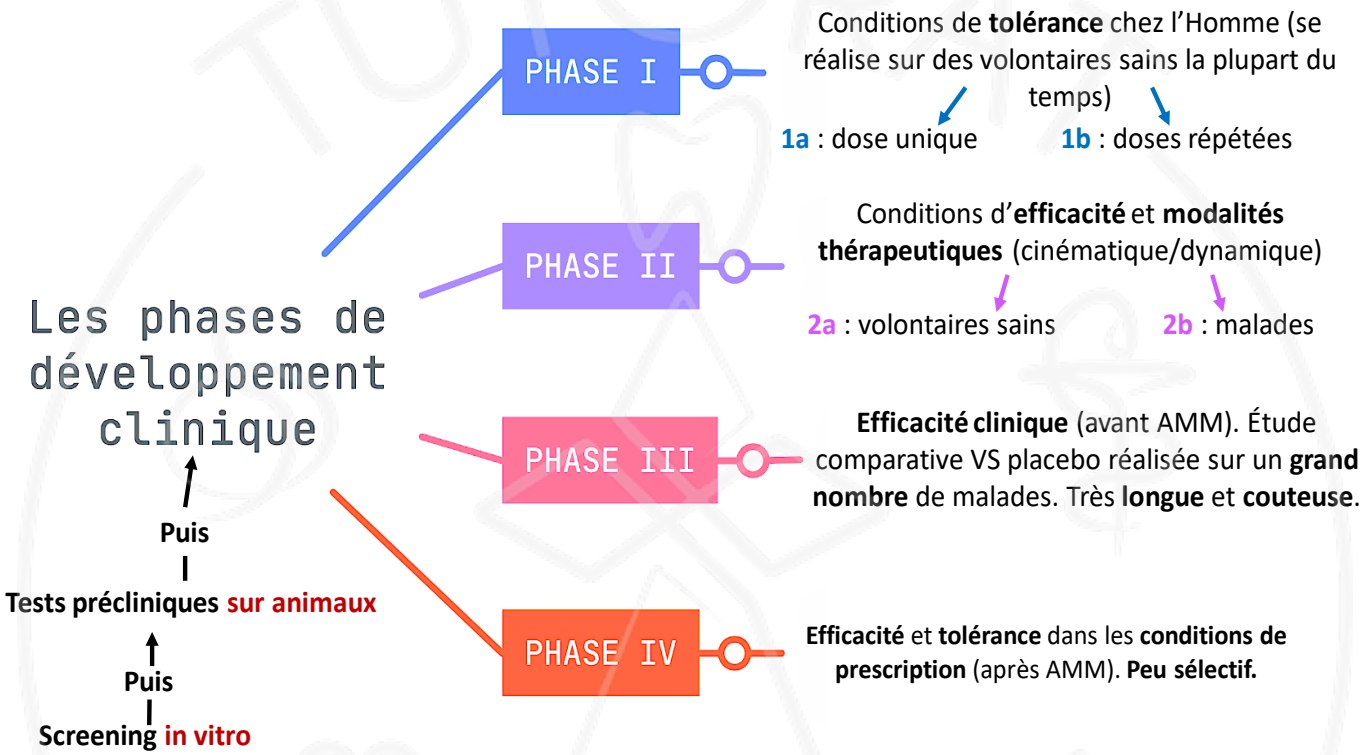
Immunotoxicité

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

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



II – LES GRANDES ETAPES « REGLEMENTAIRES »

1947 – Code de Nuremberg :

La règle de base de l'expérimentation sur les sujets humains devient le **consentement libre et éclairé du sujet.**

30 novembre 2006 – Bonnes Pratiques Cliniques :

Ensemble d'exigences de **qualité** dans les domaines **éthique** et **scientifique.**

Textes Fondamentaux

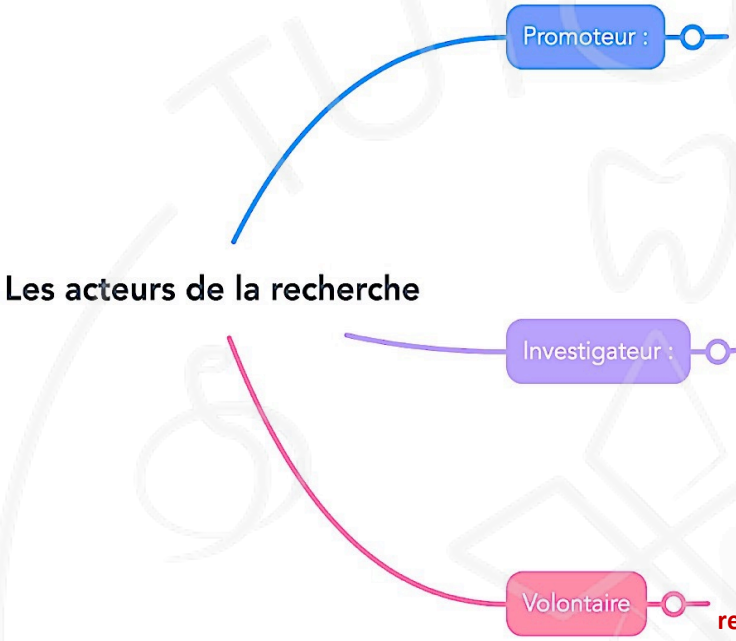
1964 – Déclaration d'Helsinki :

Le **bien être du participant prime sur l'intérêt de la science ou de la société.**

→ Nécessité de **minimiser les risques** et de recueillir le **consentement par écrit**

III - LA RECHERCHE

A - Les acteurs de la recherche

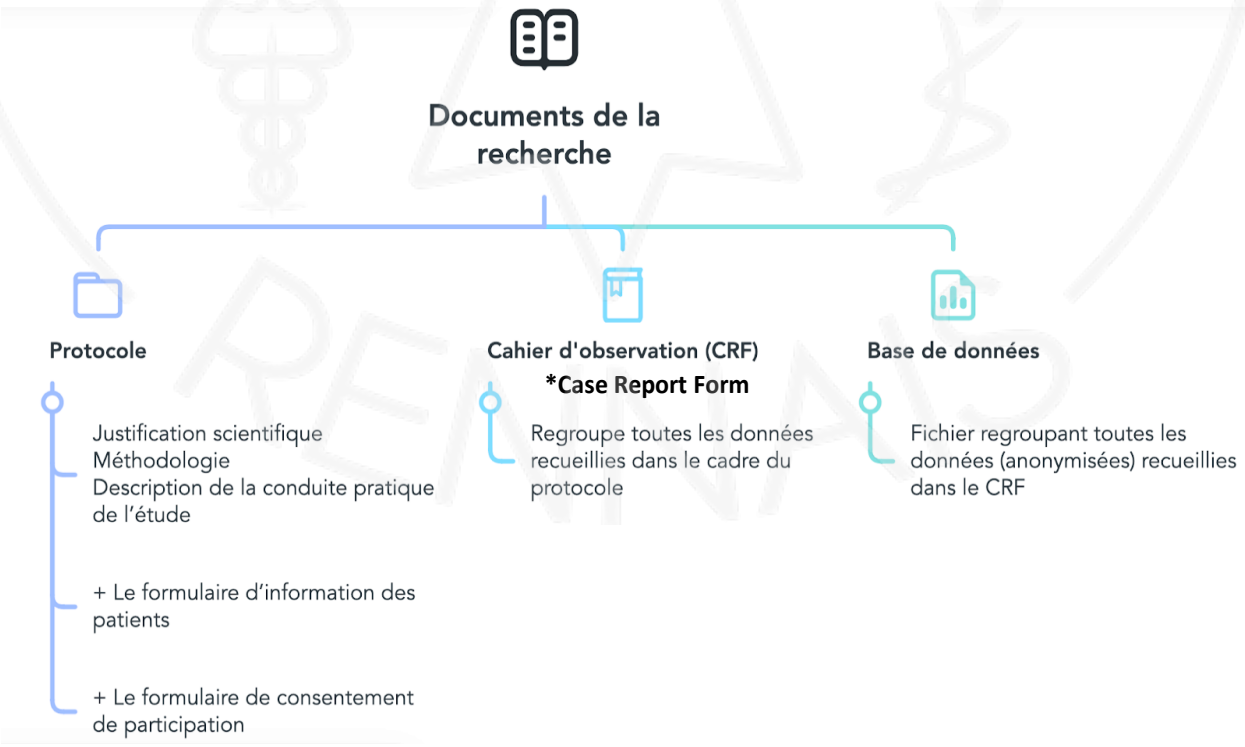


Personne **physique ou morale** prenant **l'initiative d'une recherche biomédicale** et assurant la **responsabilité juridique**, le **financement** et le **contrôle qualité** de la recherche. Il possède une assurance et paie en cas de problème.

Personne **physique** qui dirige et **surveille la réalisation de la recherche**, il fait **signer le consentement**. Il doit également **signaler les effets indésirables** au promoteur sous 24h. Un **contrat** est établi entre le **patient et l'investigateur**, chacun signe.

Personne saine ou malade acceptant de **se prêter à la recherche** biomédicale après information et consentement.

B - Les documents de la recherche



C - Avant de débuter un essai

Evaluation de l'essai

Bipolaire

Le promoteur doit obtenir:

L'**autorisation** sous 60 jours de l'autorité compétente : L'**ANSM**.
Elle peut demander une **révision du protocole** et organise également la **vigilance des essais cliniques.**

L'**avis favorable** sous 45 jours du **Comité de Protection des Patients** (CPP).
Il vérifie la **pertinence** et l'**éthique** du projet.

D – Le déroulement des essais

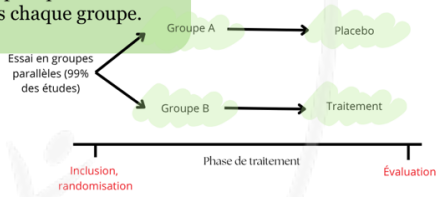
Randomisés : les patients sont assignés aléatoirement aux différents groupes de l'étude.
En aveugle (insu) :

- Simple : le patient ne sait pas s'il prend le traitement de référence ou le placebo.
- Double : le médecin ne sait pas non plus lequel des deux traitements il donne au patient.
- Ouvert ; aucune mise en insu n'est effectuée.

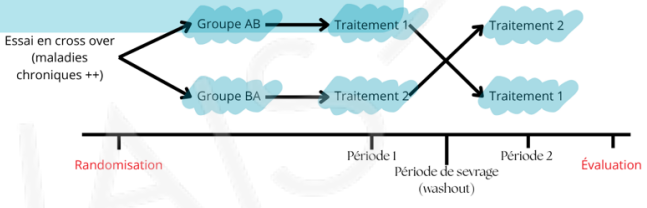
Essais comparatifs permettent de conclure à l'efficacité du traitement

On compare le produit de référence au placebo (= médicament sans le principe actif).

Essais en groupes parallèles :
Chaque groupe de patients ne reçoit qu'un seul traitement.
Problème : variable individuelle puisque les individus ne sont pas les mêmes dans chaque groupe.



Essais en cross-over:
Les groupes de patients prennent successivement les différents traitements.
La variable individuelle n'est plus présente MAIS il faut s'assurer que le patient soit « encore malade » au début de chaque nouveau traitement donc on privilégie ce type d'étude pour les maladies chroniques.



PARAMETRES PHARMACO-DYNAMIQUES

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

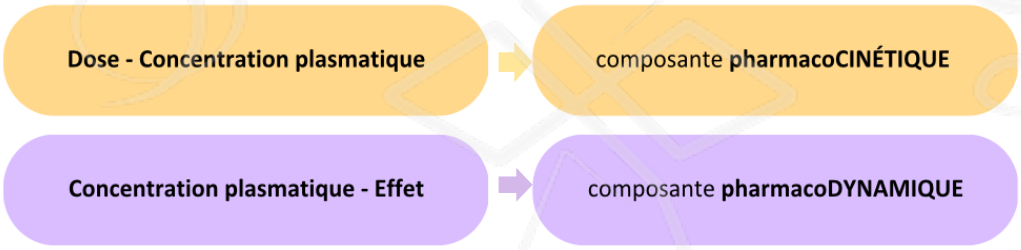
Φαρμακον *pharmacon* : médicament

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 :

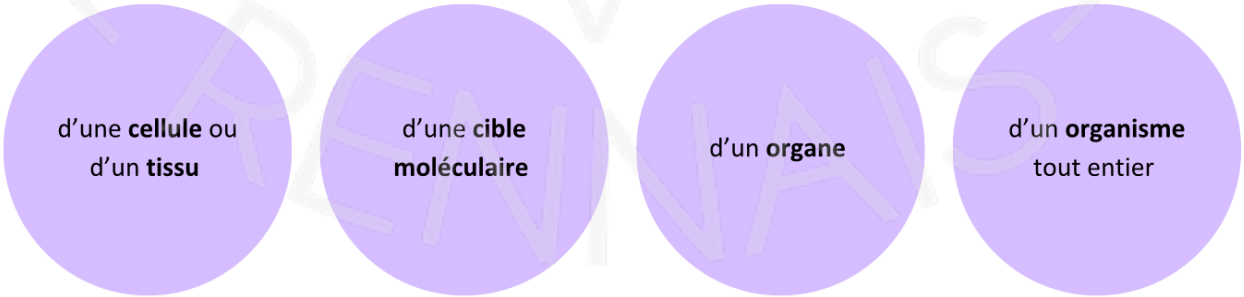


II - BASES DE LA RELATION CONCENTRATION-EFFET

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 :



Un *récepteur* ➜ structure **macromoléculaire**

↳ Il peut se lier à un ou plusieurs ligands.

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

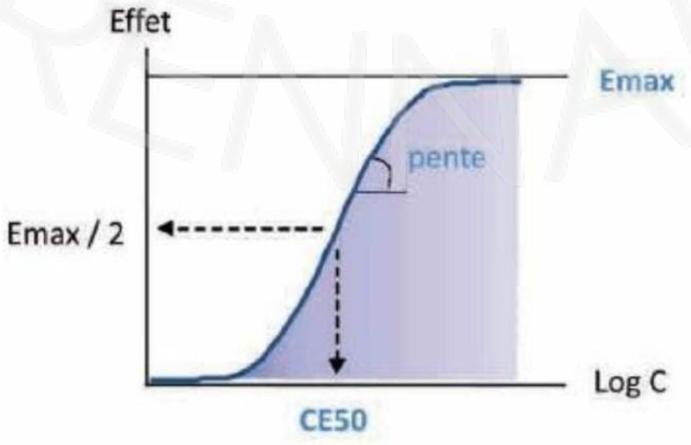
L'interaction médicament-récepteur ➜ réaction réversible ➜ *loi d'action de masse*

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

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

- *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

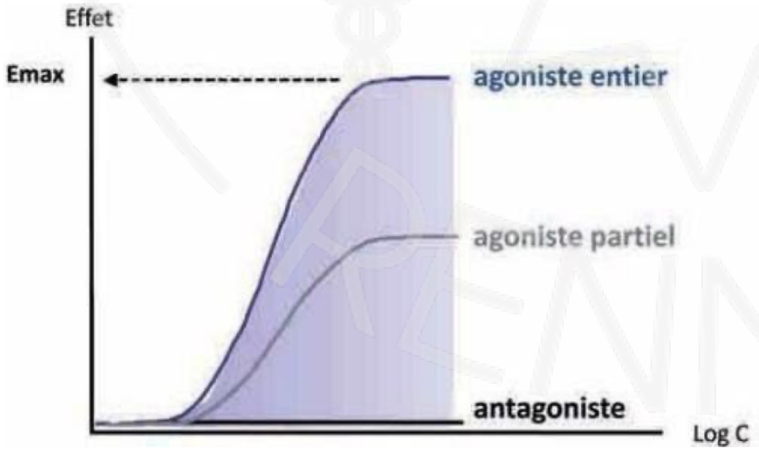
Emax = 100% de l'Emax de la molécule la plus active

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 inhibent 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

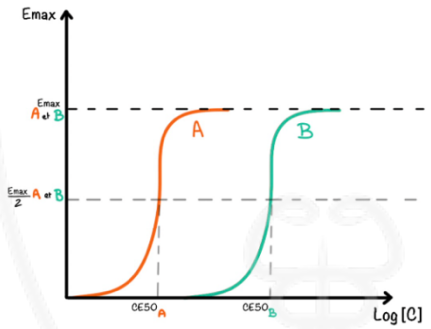
Parfois, la liaison est **irréversible**, par une **liaison covalente** : les récepteurs sont définitivement occupés.

VII - COMPARAISON DES AGONISTES

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

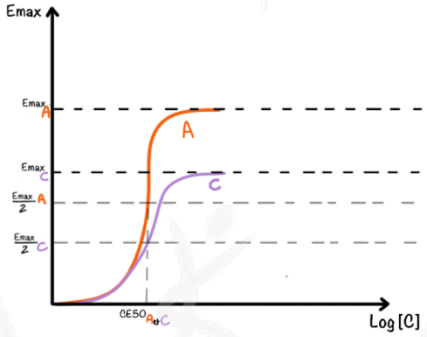
Si 2 **AGONISTES**
ont la **même activité intrinsèque (même Emax)**
celui qui a **la plus forte affinité (CE50 la plus faible)**

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, <u>les paramètres de la relation concentration-effet peuvent **varier** avec :</u>

- **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*

<u>Il existe une zone concentration dans laquelle le médicament :</u>

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

} ***= index thérapeutique***

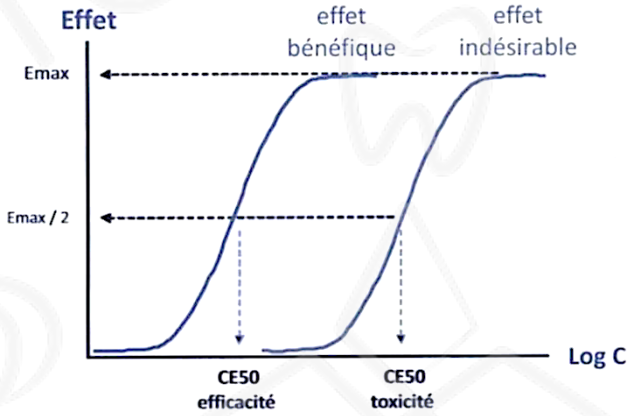
L'étude de la relation concentration effet (bénéfique et toxique) permet de définir :

$$\textbf{Index thérapeutique} = \frac{\textbf{CE50 (tox)}}{\textbf{CE50 (efficacité)}}$$

- 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

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**

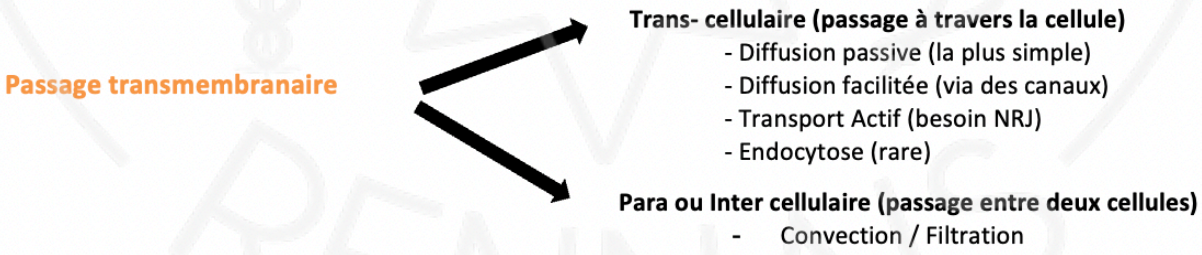
- ***A***bsorption
- ***D***istribution : *répartition du xénobiotique dans le tissu*
- ***M***étabolisme
- ***E***xcrétion

→ **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. **La loi de Fick** :

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

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 PM** (↑ PM = Dm ↓)
- *> 500 kDa = Ø passif*
- *Passif + actif = < 1 000 kDa*

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

d = épaisseur de la mb (cm)

Attention : **PM** = Poids moléculaire ≠ **Pm** = Perméabilité membranaire

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**

Biodisponibilité

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)

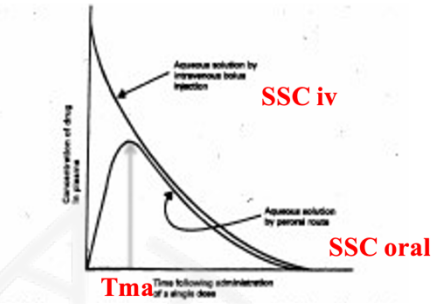
- **Epithélium** :
  ○ MonoC = orale + nasale + pulmonaire
  ○ PluriC = voie cutanée transdermique
- **Paroi capillaire** :
  ○ TransC
  ○ InterC = pores
	- Entérocytes ou hépatocytes (enzymes)
	- Intensité ≠ selon le **PA** + **les voies d'administrat°**
	  ○ EPP important = orale
	  ○ EPP modéré = 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 → $F_{abs} \leq 100$ %	- Comparaison entre ≠ voies d'administration et ≠ FG (sauf IV) → F_{rel} < ou > ou = 100 %
→ **Choix de la voie d'administration**	→ **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 :

1. La **fixation aux protéines** plasmatiques/tissulaires
- Les caractéristiques physico-chimiques du PA
2. 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 protéine 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 : Certains organes sont richement vascularisés mais présentent une faible distribution tissulaire car étant protégés par des **barrières de protection :**

- *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 : **2E1** = 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 > 1A2 > 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***

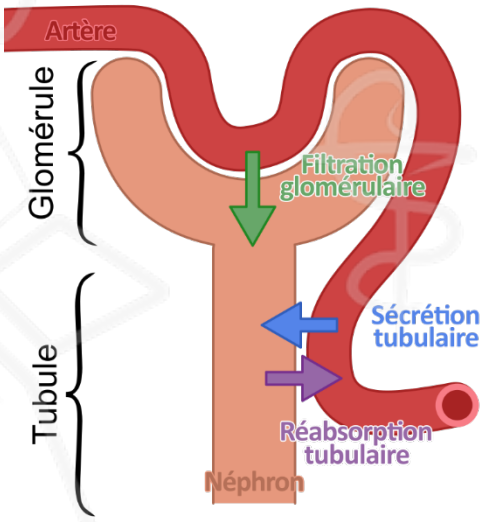
→ DFG = débit de filtration glomérulaire = 120 mL / min → pH urinaire = 4,8 – 7,5 → variable (mdts + alimentation)

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

Schéma d'un néphron, l'unité fonctionnelle du rein pour mieux comprendre les 3 mécanismes qui influent sur l'excrétion rénale.

Le schéma n'est PAS à apprendre.

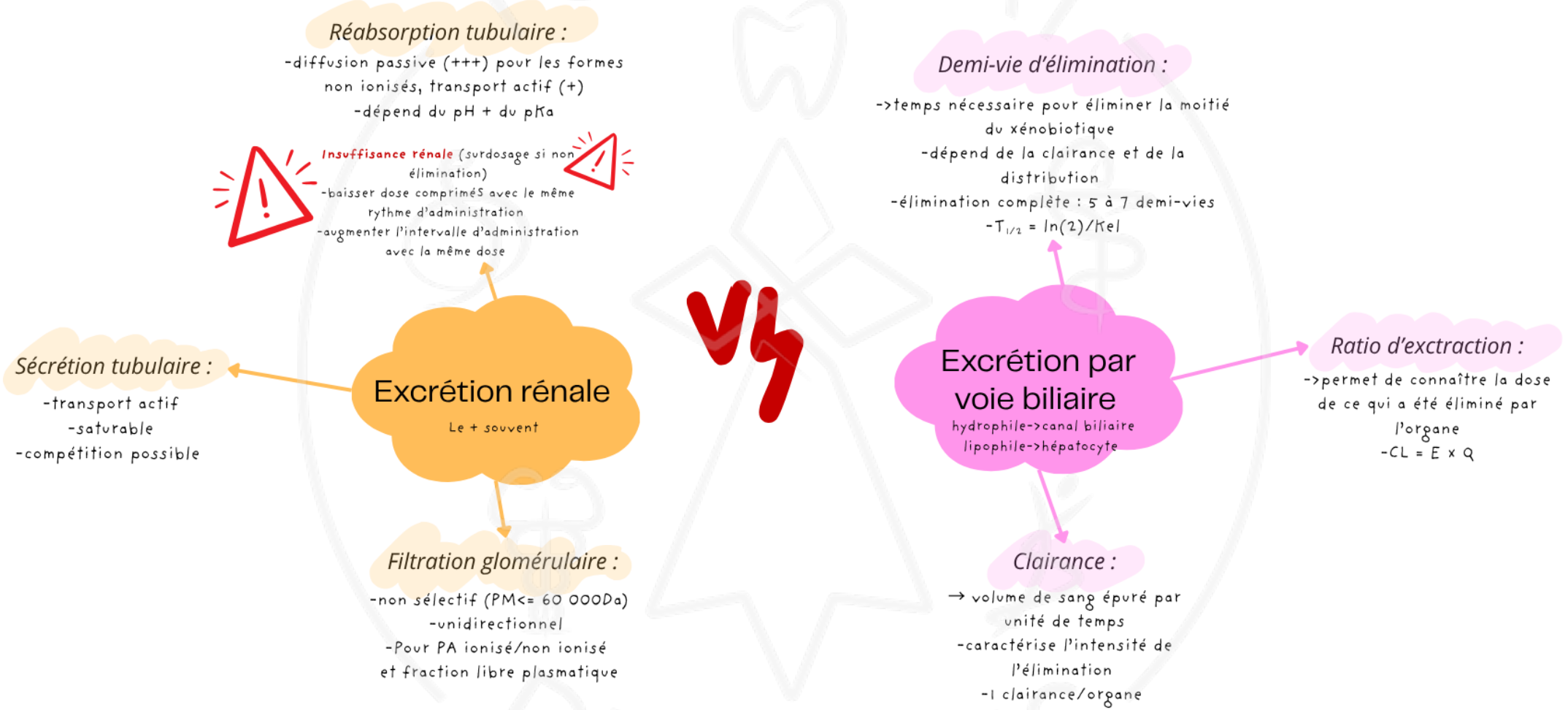


- ***Insuffisance rénale*** : Nécessité d'adaptation des posologies pour les médicaments à élimination rénale :
- ↓ la dose en conservant la rythme d'administration
- ↑ l'intervalle d'administration de la même dose
- Il faut alors estimer la fonction rénale par mesure de la clairance d'une substance 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*.

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

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


Réabsorption tubulaire :
-diffusion passive (+++) pour les formes non ionisés, transport actif (+)
-dépend du pH + du pKa
Insuffisance rénale (surdosage si non élimination)
-baisser dose comprimés avec le même rythme d'administration
-augmenter l'intervalle d'administration avec la même dose
Sécrétion tubulaire :
-transport actif
-saturable
-compétition possible
Excrétion rénale
Le + souvent
Filtration glomérulaire :
-non sélectif (PM<= 60 000Da)
-unidirectionnel
-Pour PA ionisé/non ionisé et fraction libre plasmatique
VS
Demi-vie d'élimination :
->temps nécessaire pour éliminer la moitié du xénobiotique
-dépend de la clairance et de la distribution
-élimination complète : 5 à 7 demi-vies
-$T_{1/2}$ = ln(2)/Kel
Excrétion par voie biliaire
hydrophile->canal biliaire
lipophile->hépatocyte
Ratio d'exctraction :
->permet de connaître la dose de ce qui a été éliminé par l'organe
-CL = E x Q
Clairance :
→ volume de sang épuré par unité de temps
-caractérise l'intensité de l'élimination
-1 clairance/organe

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

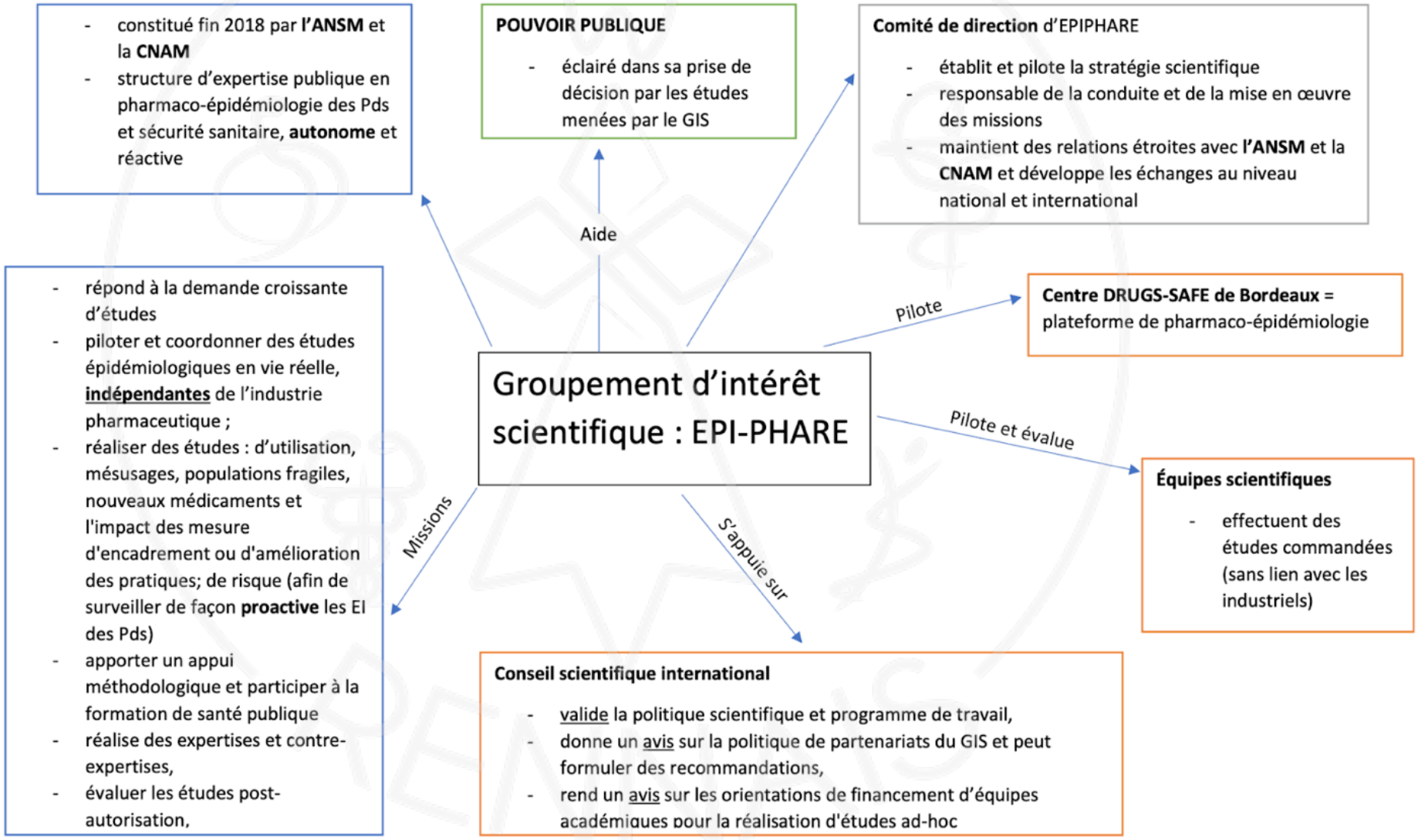


II - PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE

A - EPIPHARE

Pharmacovigilance : la **surveillance**, l'**évaluation**, la **prévention** et la gestion du risque d'**EIM** + la compréhension et la prévention des EIM.

Pharmaco-épidémiologie : science qui s'intéresse aux bénéfices et aux risques des médicaments en **conditions réelles** d'utilisation et à l'analyse de l'impact de ces traitements.



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.

I - INTRODUCTION

Elle est un **vecteur d'information** mais également un **document médico-légal**.

Elle tient compte du rapport **bénéfice/risque propre à chaque patient.**

L'ordonnance

La **prescription médicamenteuse** est un **acte majeur** de la pratique médicale.

Engage la **responsabilité** du prescripteur

Elle est rédigée par :

- Le **médecin** inscrit au tableau de l'ordre (sauf exception : exercice de la médecine non-prescriptive, les médecins à le retraite et les internes peuvent prescrire).
- Le **chirurgien-dentiste** (limitée aux maladies bucco-dentaires).
- La **sage-femme** (limitée également).

L'ordonnance doit être **claire**, bien écrite ou tapée et complétée par des **informations orales** du prescripteur et du pharmacien.

Elle doit comporter :

- L'identification du prescripteur : Nom, qualité, identifiant (RPPS), adresse, N° téléphone.
- Identification du malade : Nom, prénom, sexe, âge (et poids pour un enfant).

Pour chaque médicament, il faut indiquer :

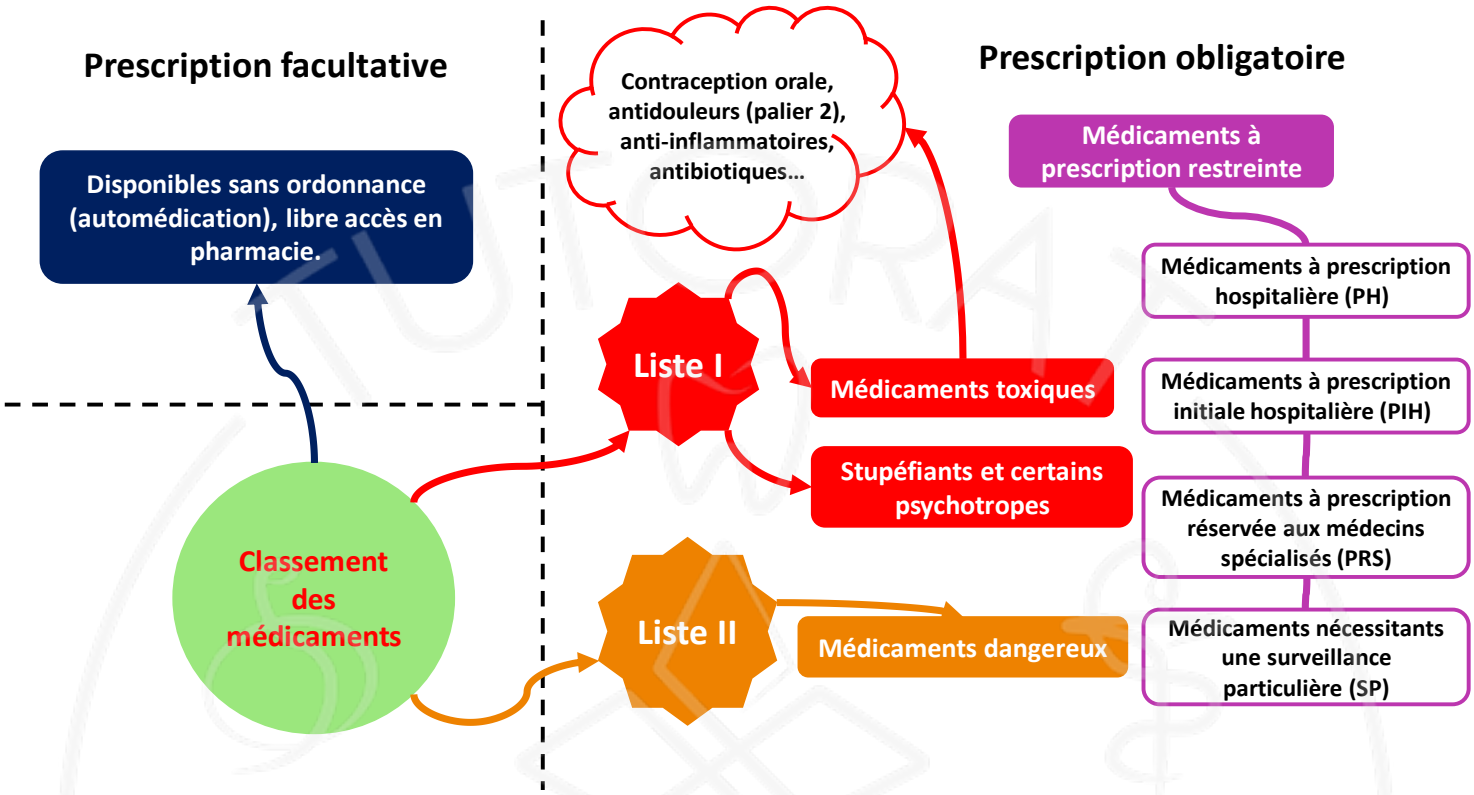
- **Dénomination** du médicament (préférentiellement la dénomination commune internationale (DCI) ou le nom de spécialité)
- Forme **galénique** (gélule, sirop, …),
- **Posologie** : dose à chaque prise, nombre de prises par jour (avec les horaires et les instructions éventuelles)
- **Durée** du traitement ou le **nombre d'unités** de conditionnement (boîte), le cas échéant le renouvellement.
- **Date** et **signature**.

Important : en avril **1999** les pharmaciens obtiennent le **droit de substitution**.

II - 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			

III - 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	

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

Aspects sociétaux des produits de santé



Impact de l'utilisation des produits de santé

Effets positifs sur la santé :
- Augmente espérance de vie
- Diminue mortalité infantile
- Améliore qualité de vie

Effets positifs sur l'économie :
- Essor de la recherche médicale
- La France est un secteur d'exportation important

Effets négatifs :
- Dépenses budgétaires financées par l'impôt
- Inégalité des populations face aux médicament
- Conduites addictives, dopage …

Facteurs influençant l'utilisation des produits de santé

Médias :
- Publicités qui **incitent à la consommation**
- Publicité des médicaments **+/- autorisé selon les pays** :
  - En France pub pour médocs en vente libre autorisées
  - Présence de pub indirecte dans films et séries
  - En France campagnes d'info sur pathologies (ex : vaccin HPV) autorisées aussi

Agences sanitaires présentent parfois des conflits d'intérêt

Personnel médical (médecin et pharmacien) :
DPC (Développement Personnel Continu) :
- À faire tous les 2 ans
- Une partie **cognitive** : Formation Médicale Continue (**FMC**)
- Une partie **analyse des pratiques** : Evaluation des Pratiques Professionnelles (**EPP**)

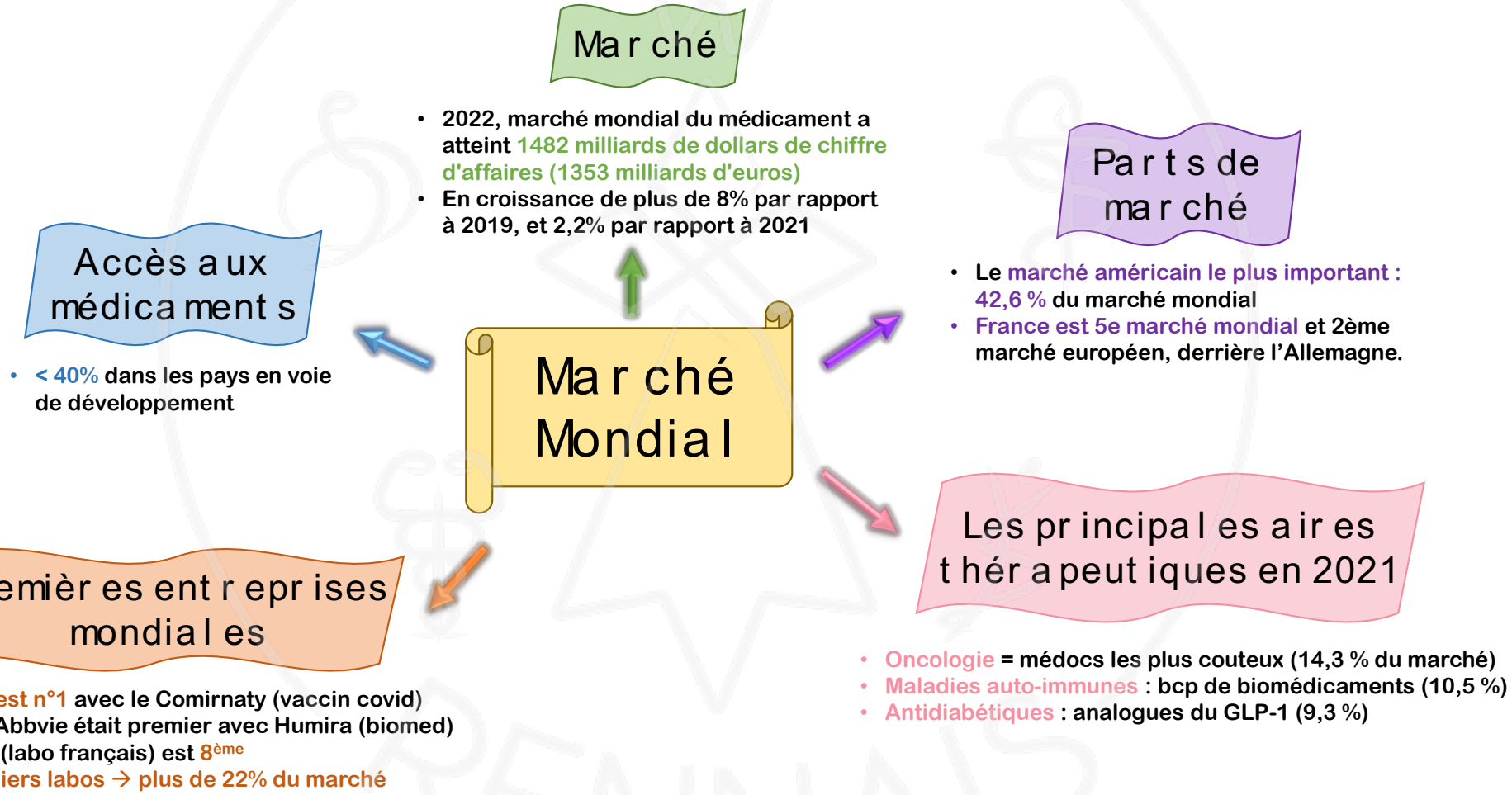
Nouvelles technologies :
- Vente des médicaments sans prescription en ligne par pharmacien
- Traffic de medoc + 300 % entre 2007 et 2008

Pression de prescription du patient :
En France **78 % - 90 %** des consultations finissent en prescription

Industrie pharmaceutique :
- Inégalité d'accès, **80 % des médicaments consommés par 20 %** de la population mondiale
- Certaines **maladies sont mises de côté** car pas assez rentable
- Cherchent à **augmenter la conso** de médocs pour gagner plus

II - ASPECTS ECONOMIQUES DES PRODUITS DE SANTE

A - Marché mondial



ATTENTION : CHIFFRES TRÈS SUSCEPTIBLES DE CHANGER CHAQUE ANNÉE

B - Stratégie de fusion des grands groupes mondiaux



C - Les médicaments 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 a**vec 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 des biomédicaments)*, médicaments dérivés du sang, médicaments du plasma sanguin humain.

Les **anticorps monoclonaux** représentent le chiffre d'affaires le plus élevé (plus de la moitié) car se vendent beaucoup plus chers.

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 et F – Les médicaments biosimilaires et génériques et le médicament en France

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 boîtes)
- Les économies réalisées en 2013 sont de 2,4 milliards d'euros.

E- Les médicaments biosimilaires

- Similaire à un médicament biologique de référence qui a été autorisé en Europe depuis + de 8 ans (pas 20 ans comme pour les génériques)
- En raison de leur origine biologique et de leur nature complexe il est impossible de créer une copie exacte du médicament d'origine. Par conséquent les biosimilaires ne sont PAS des génériques

- Les biosimilaires permettent de réduire le prix des biomédicament qui sont très chers.



F- Le médicament en France

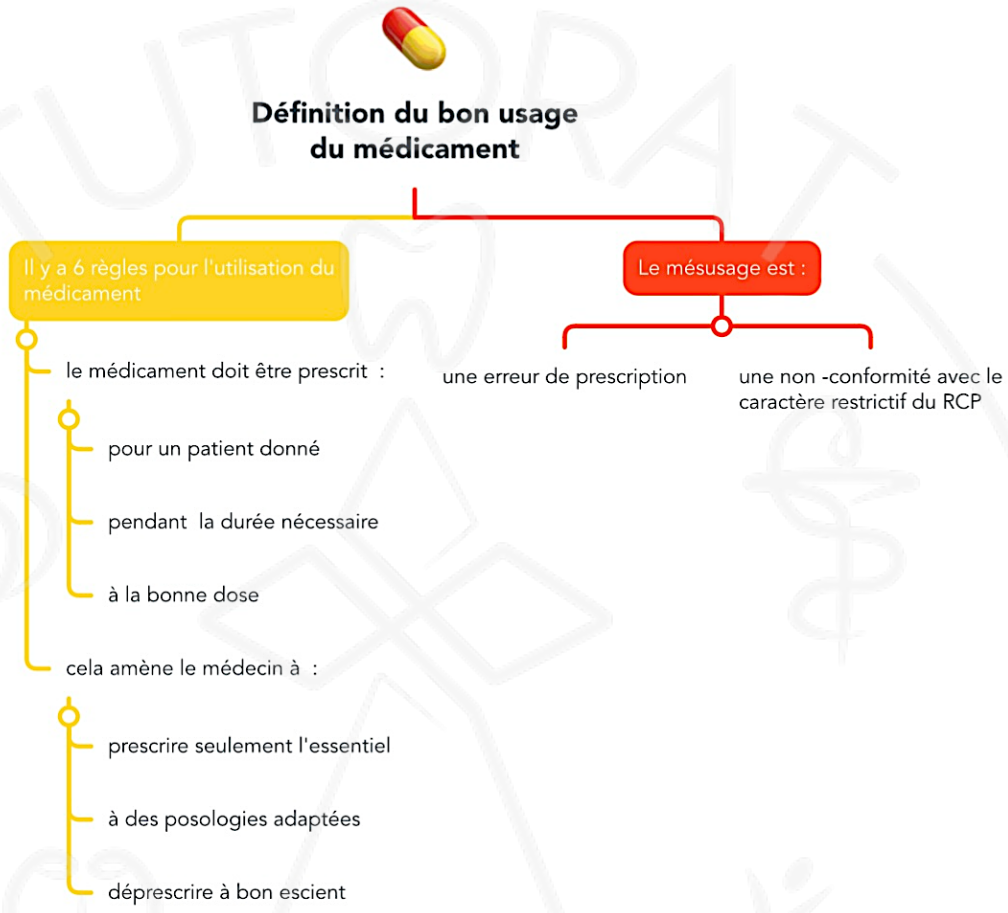
- La France exporte plus qu'elle n'importe :
  - À l'exportation : 31,6 Milliards d'euros
  - À l'importation : 23,2 Milliards d'euros
- La France est le 5ème pays producteur pharmaceutique en Europe

- La production et la commercialisation sont les principaux secteurs d'emplois en France en ce qui concerne les entreprises pharmaceutiques :
  - La production : 44%
  - La commercialisation : 26%
  - L'administration : 20%
  - La R&D (Recherche et Développement) : 15%

- La part du CA réinvestit en R&D en industrie pharmaceutique est beaucoup plus importantes que dans d'autres secteurs ainsi :
  - Pharmaceutique (12,5% du CA)
  - > Aérospatial (8% du CA)
  - > Automobile (5% du CA)

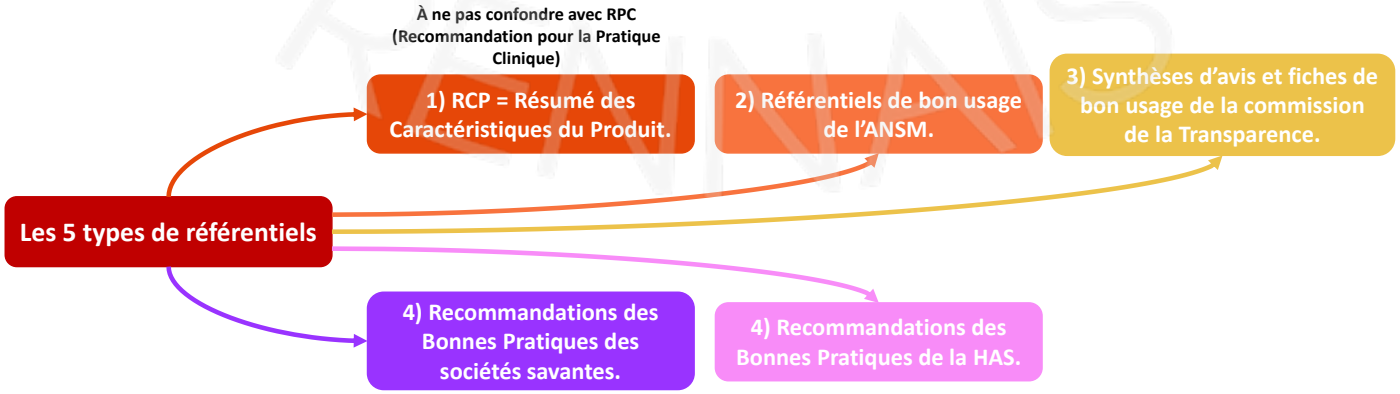
BON USAGE DU MEDICAMENT (PR. OGER)

I - DEFINITION

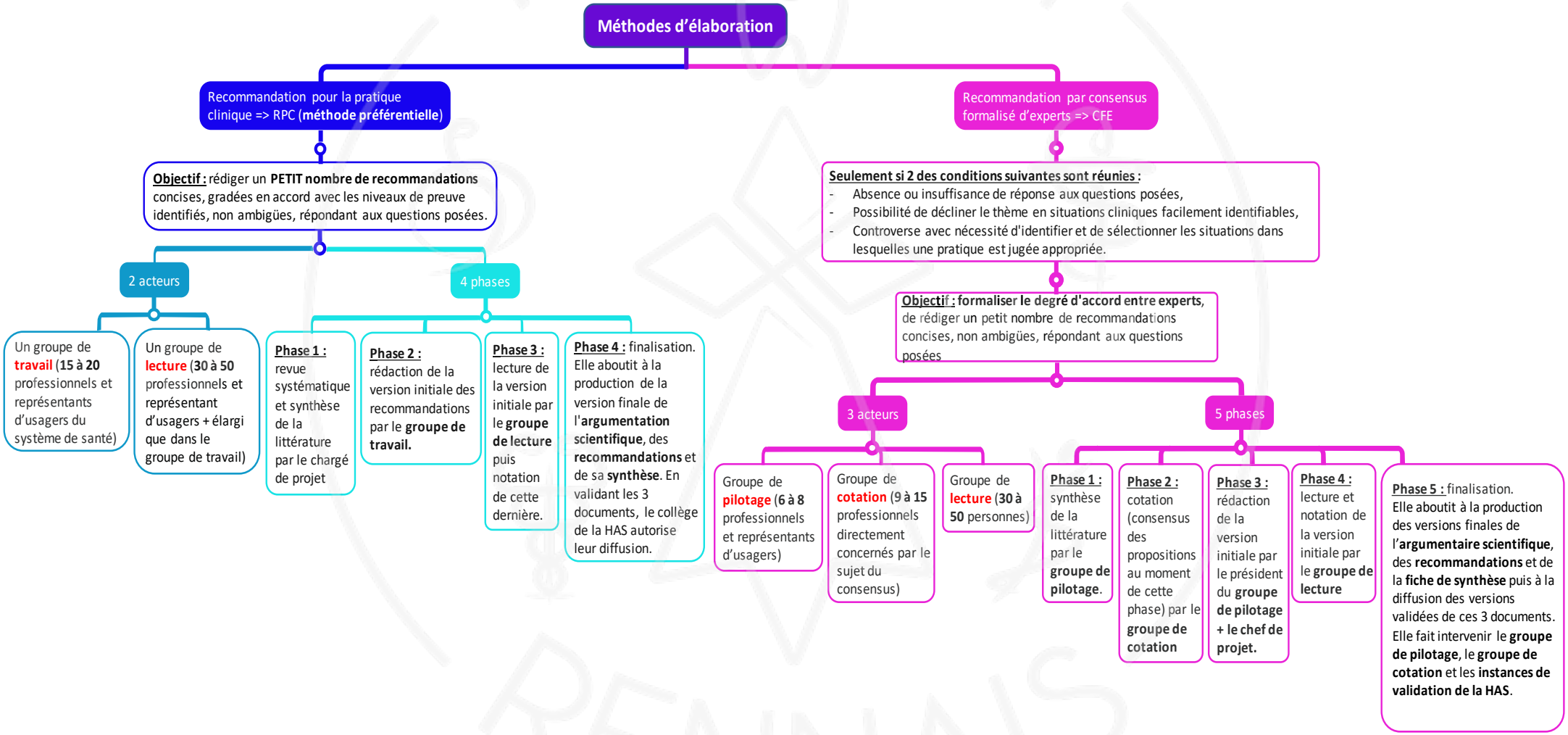


II - LES REFERENTIELS

A - Les différents référentiels :



B - Les méthodes d'élaboration



III - RESUME DU RCP

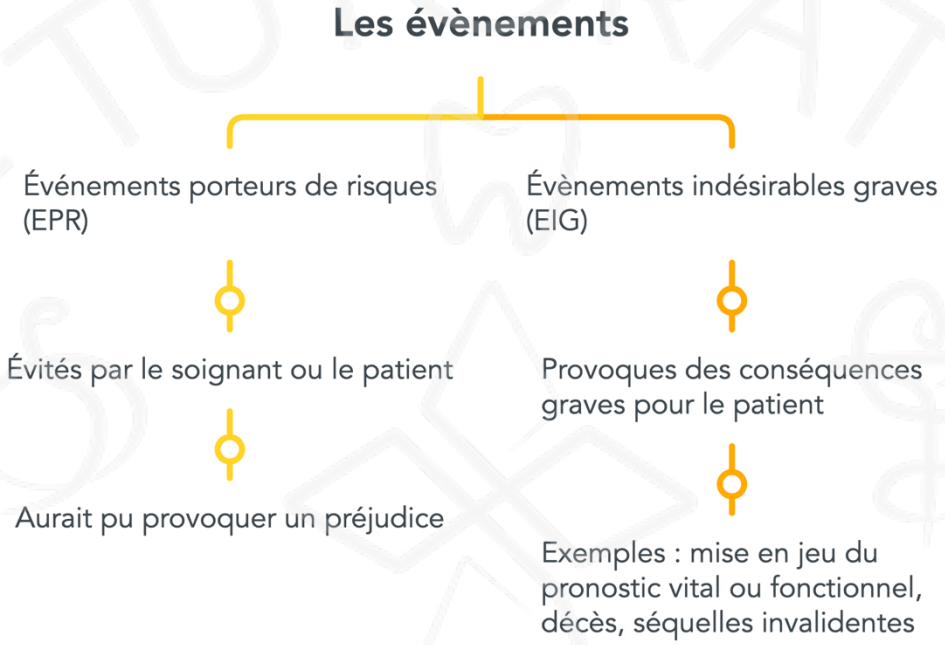
Il contient :

- 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

BON USAGE DU MEDICAMENT (DR. BACLE)

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

I - 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

À partir du niveau 4 :
Prise en charge de L'EIAS > Prise en charge de la pathologie initiale

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** l'hospitalisation sont jugées **évitables**.

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

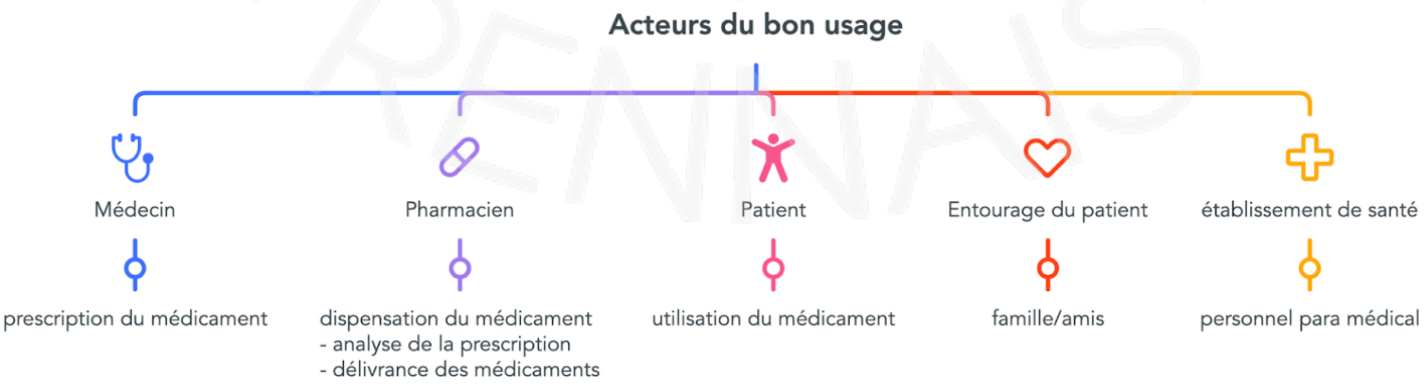
EI (Événement Indésirable)

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

1/10 patient subirait un **préjudice** lors des soins.

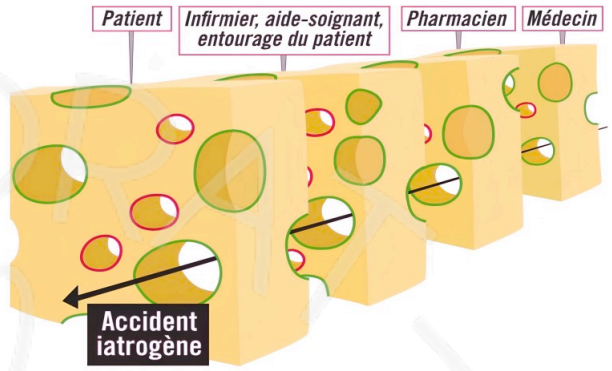


II - ACTEURS DU BON USAGE



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

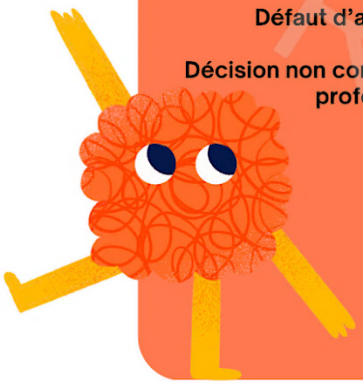
Causes individuelles (causes immédiates) - **20%**

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 médicamenteuses (IAM)

Niveaux définis par l'ANSM

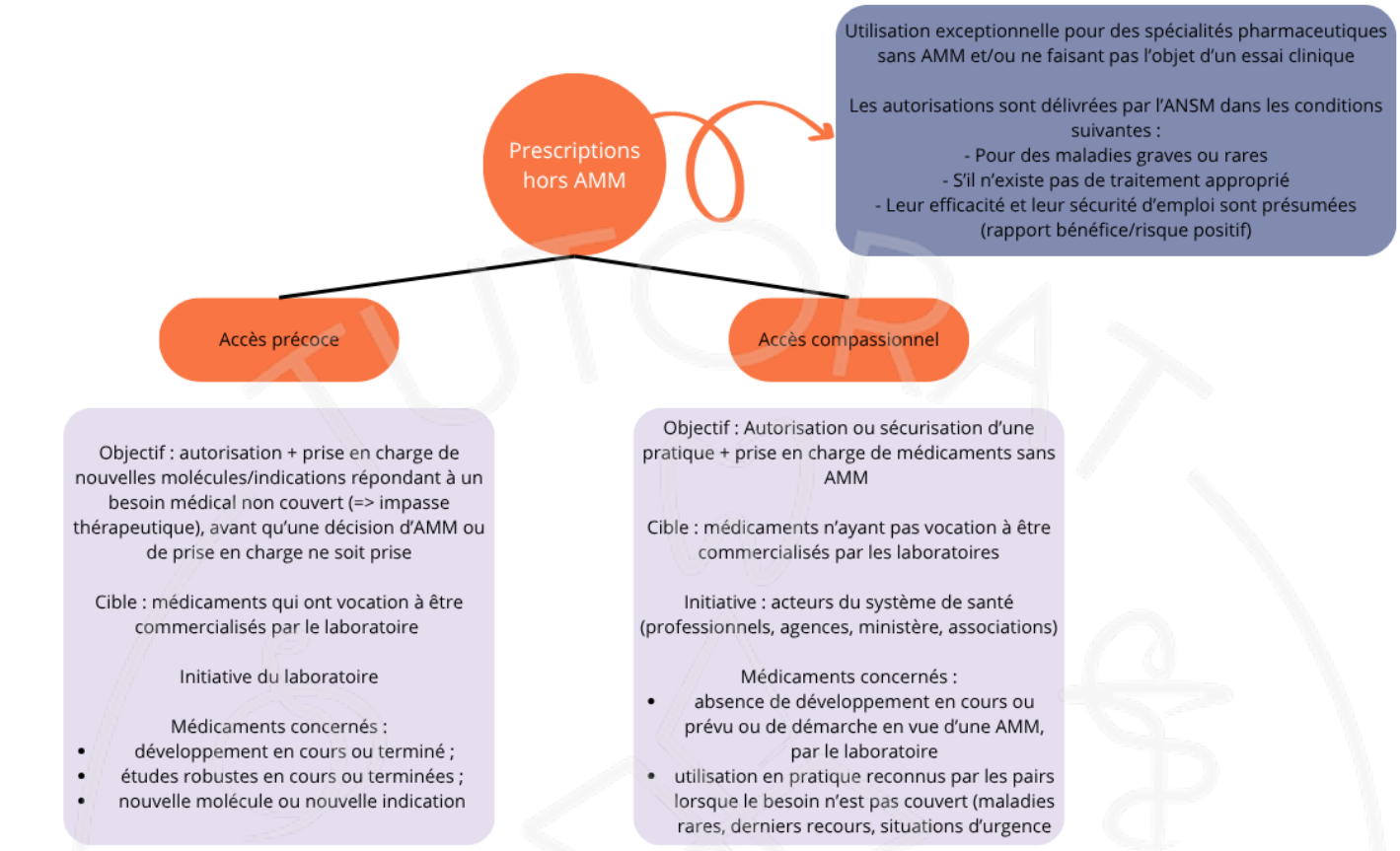
Recensées dans le RCP

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)**
  - 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.
  - Pratique **très répandue**
    « Hors AMM »
    prescriptions qui ne **correspondent pas au RCP en dehors** des **indications** et des **posologies** définies par l'AMM



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.

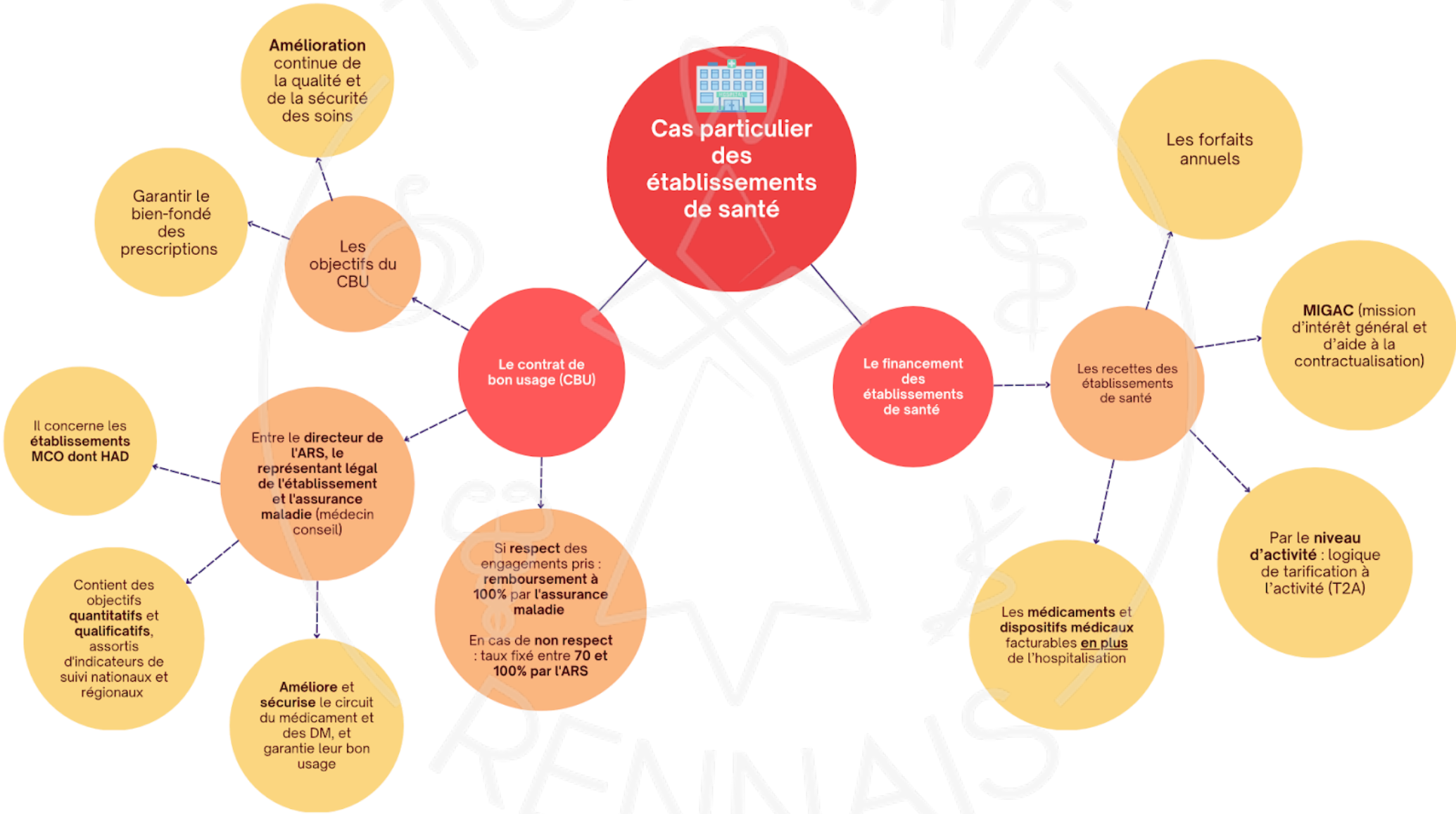
Causes de la non-observance :

- **25 %** l'oubli
- **24 %** la crainte des effets secondaires
- **19 %** la guérison
- **14 %** la lassitude
- **5 %** le coût

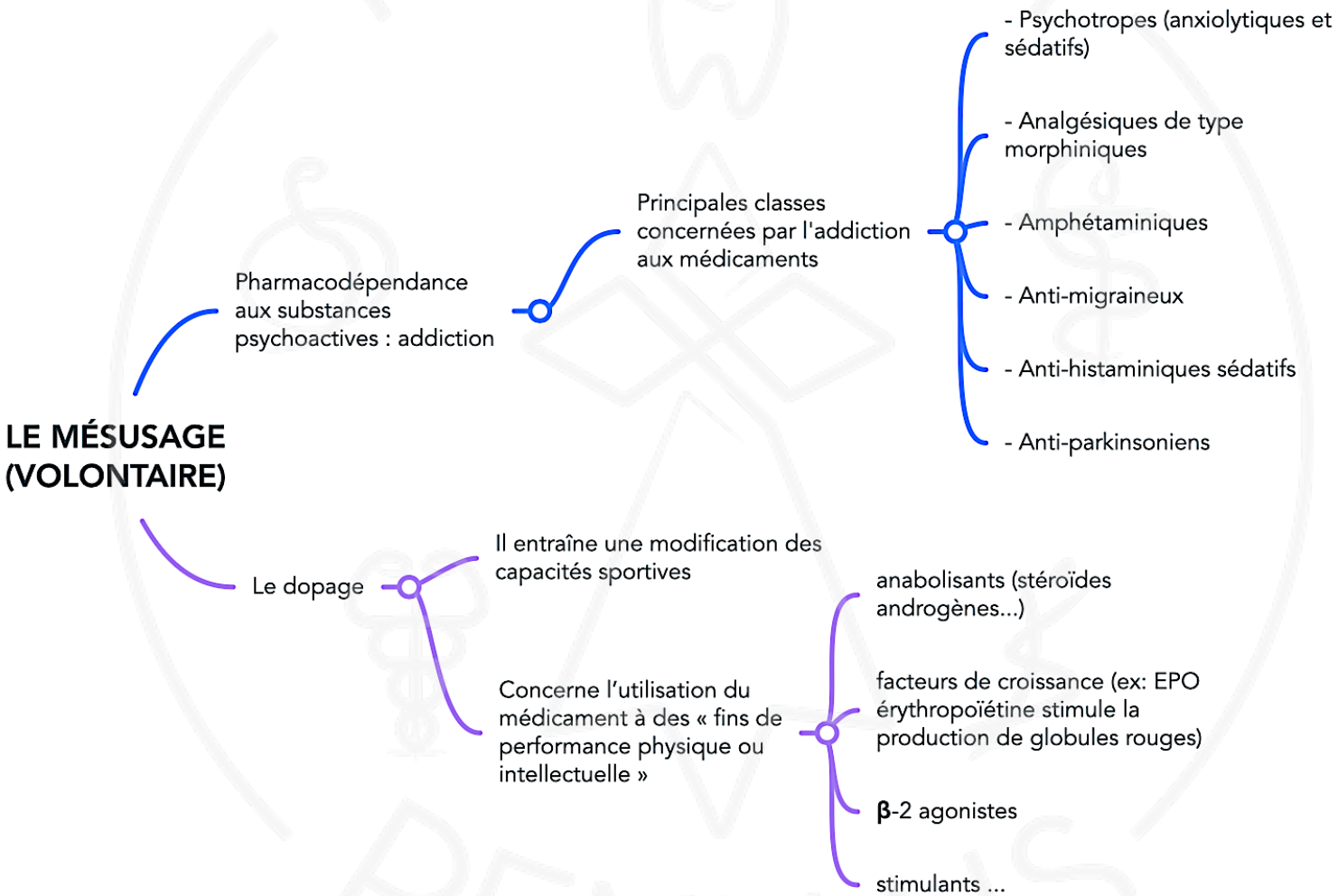
En moyenne + de 10 mdts au-dessus de 70 ans

- 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

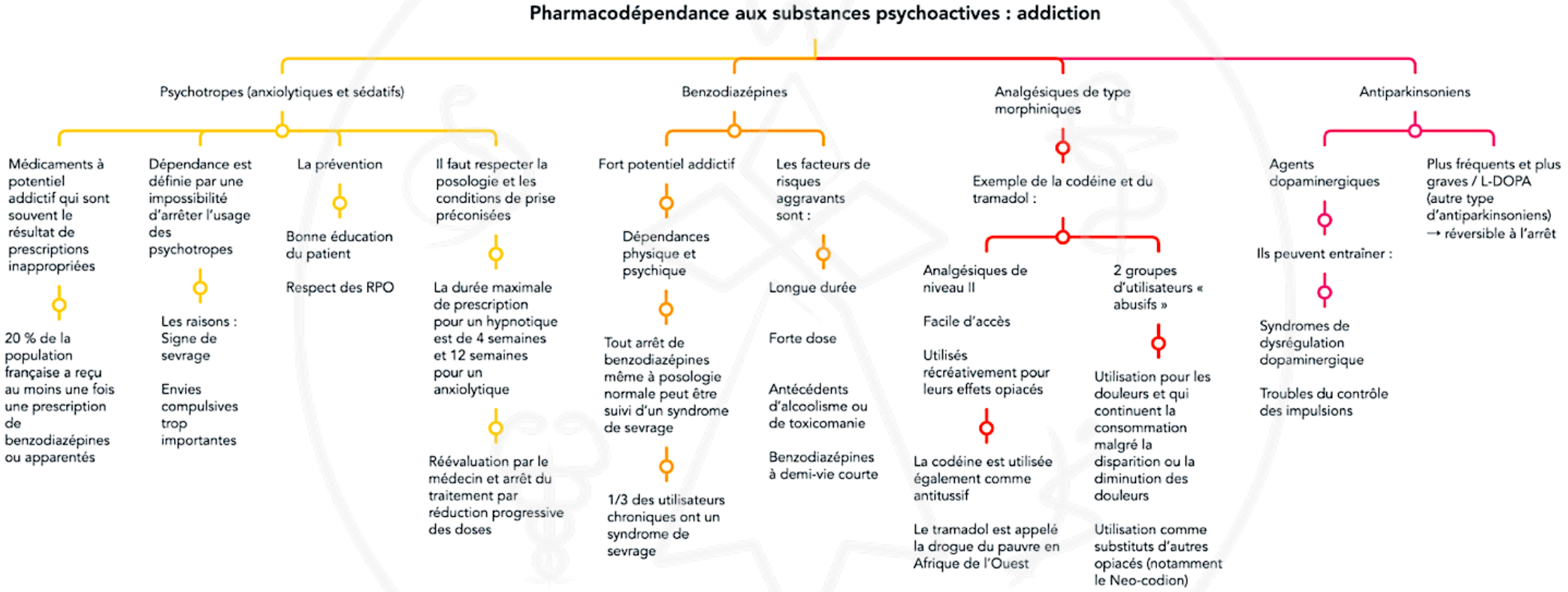
Il faut donner le bon médicament au bon patient, au bon moment, à la bonne dose et avec la bonne voie d'administration


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)



Pharmacodépendance aux substances psychoactives : addiction

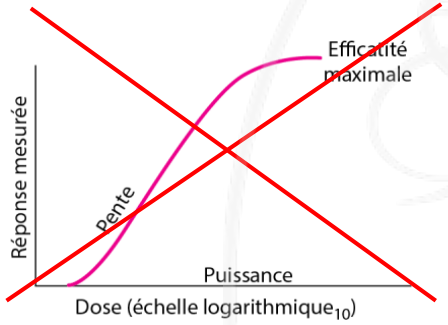


SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE

I – CRITERES D'ELIGIBILITE AU STP

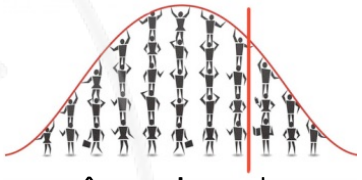
Critères d'éligibilité au STP

Absence de relation entre dose et concentration



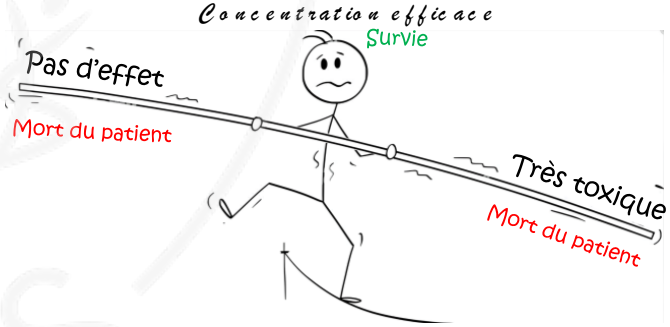
- La concentration plasmatique en fonction de la dose n'est **pas ou peu prédictible**

Variabilité inter-individuelle des concentrations importante



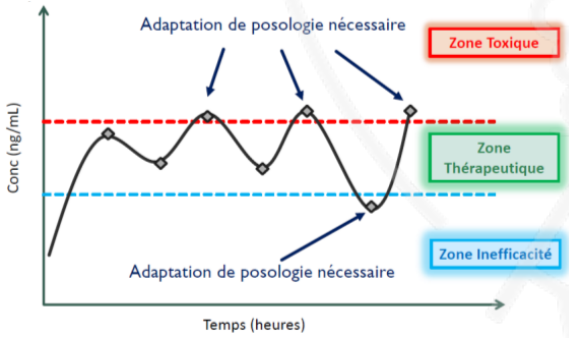
- Pour une **même dose** la **concentration plasmatique varie** grandement d'une personne à l'autre

Nécessité de bien établir la relation entre la concentration et les effets (thérapeutiques ou indésirables)



- Concerne des médicament pour lesquels si la concentration efficace n'est pas atteinte ou est, à l'inverse, dépassée les **conséquences pourraient être graves** pour le patient

Marge thérapeutique étroite



- Il est **difficile de se maintenir** dans la zone thérapeutique

Impossibilité de mesure simple et accessible de l'effet clinique ou biologique direct



- On est **obligé de faire un test pharmacocinétique** car on ne peut pas mesurer directement l'effet du médicament (contrairement à la tension artérielle par exemple)

IATROGENIE MEDICAMENTEUSE

IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE

Définition

Effets néfastes d'un traitement (évitable ou non)

- mauvais usage
- automédication
- mauvaise observance

Ampleur du problème



Hospitalisation :

- 5 à 10% imputables à des évènements iatrogènes
- 20 à 25% évitables

Consultations MG :

- 5% liées à des effets indésirables

Automédication :

- risques réels, surtout via les "pharmacies familiales"

Conséquences cliniques

Hospitalisations :

- hypoglycémie, ulcère hémorragique, hypotension, hypokaliémie...

Motifs de consultation MG :



- allergies cutanées (29%)
- digestif (29%)
- neuropsychique (27%)

Prévention



Formation :

- médecins (initiale et continue)
- pharmaciens

Informatisation :

- logiciels d'aide à la prescription
- dossier médical partagé

Bon usage :

- bonne molécule, bonne dose, bonne durée
- suivi des effets indésirables
- arrêt raisonné d'un traitement

Circonstances / causes



Non fautives :

- aléas (inévitable)

Fautives :

- Erreurs de prescription (molécule, dose, forme...)
- Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques
- Surdosage
- Réactions allergiques
- Dépendance / tolérance

Médicaments en cause



Fréquemment impliqués :

- diurétiques
- anticoagulants
- AINS
- Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC)

Psychotropes :

- responsables de 10 à 30% des hospitalisations iatrogènes
- mauvaise indication, association, posologie...

Page de Fin.

Mot de la team 2025/2026 :

Ça y est, la PASS a commencé. Vous vous sentez peut-être dépassé.es par la quantité de choses à apprendre dans toutes les matières mais rassurez-vous c'est largement possible de s'en sortir, il suffit de rester motivé.es jusqu'au bout, de ne rien lâcher et d'y croire.

En ce qui concerne la pharmacologie les profs ne sont pas très méchants dans leurs épreuves mais il est essentiel de bien avoir compris les notions clés en les travaillant régulièrement toute l'année pour ne pas se sentir perdu.

On espère de tout cœur que ce livret pourra vous être utile lors de vos révisions et nous nous tenons toujours à votre disposition si vous avez besoin d'aide pour comprendre certaines notions.

On vous souhaite bon courage pour cette année vous allez tout déchirer, force et honneur !

Tutoresquement

La Team 2025/2026

Constance FOREST
Tutrice 2022/24

Eloi ROCHUT
Tuteur 2023/25

Faustine VASSE
Tutrice 2023/25

Loane MARTINEAU
Tutrice 2023/24

Juan CABELLO FORTHOFFER
Tuteur 2024/26



Marine CHARTIER
Tutrice 2025/26



Enora GUILLEMOT
Tutrice 2025/26

