

**UE 3 – Pharmacologie** (bases moléculaires et tissulaires des traitements)

Pr. Philippe Lechat (*Département de Recherche Clinique et Développement, de l'AP-HP à St-Louis*)

22/02/17 de 15h30 à 17h30

Ronéotypeuse : Léa Racine

Ronéoficheuse : Valentine Poncet

## UE3 - COURS 1 :

# Classification et Evaluation des Médicaments

## Méthodes d'Etude et de Sélection

Présentation de la matière : Pharmacologie, 14 cours du 22/02 au 28/04

- 2 ECTS, épreuve d'1h avec 50% QCM et 50% QR

- mail du Responsable de la matière : [evelyne.jacqzaignain@gmail.com](mailto:evelyne.jacqzaignain@gmail.com)

[Le professeur P.Lechat a développé une application : « Docamed »

Il nous l'a présentée en amphi et souhaite la faire connaître car elle pourra nous profiter à tous.

- elle regroupe les médicaments/traitements par type de pathologie, en français. Elle est TRES complète, et renvoie aussi à des documentations plus complexes (via des liens et logos)

- elle est gratuite et accessible à tous les étudiants de Paris-Diderot, sur internet ou smartphone. Un formulaire d'accès en ligne : entrez votre adresse mail de la fac « prénomnom@etu-paris-diderot.fr »

- s'il y a des dysfonctionnements, vous pouvez l'informer en le contactant : [philippe.lechat@aphp.fr](mailto:philippe.lechat@aphp.fr) ]

Ce cours est divisé en 2 parties :

- la première constitue une introduction pour les cours du semestre, elle définit le Médicament et quelques notions de bases (de P1) « pour notre culture générale »,

- la seconde constitue une première approche « pure et dure » de la Pharmacologie. C'est cette 2<sup>ème</sup> partie qui pourra faire l'objet de questions aux partiels d'après le professeur.

Points importants : les méthodes d'études et de sélection des médicaments : **Partie 2**

- Agonistes et Antagonistes,  $K_d$ , CE50,

- variabilité des effets des médicaments, notion de marge thérapeutique...

Question type tombable : QCM : comparer l'efficacité ( $K_d$ ) et la puissance (CE50) de 2 molécules.

Le prof a précisé qu'il avait modifié légèrement le cours de l'année dernière par des petits ajouts (**New**).

Les points sur lesquels le prof a insisté seront accompagnés d'un (+++) (en rouge sur le weebly)

Nous lui enverrons la ronéo et vous informerons des retours éventuels sur fb.

## SOMMAIRE

<b>PARTIE 1</b>	CLASSIFICATION ET EVALUATION DU MEDICAMENT .....p.3
	<i>INTRODUCTION SUR LE MEDICAMENT</i>

### **I. DEFINITIONS**

- A. Pharmacologie et notions associées
- B. Statut des Produits de Santé
- C. Caractérisation du Médicament  
*Définition – Composition – Forme Galénique – Dénomination – Classification*

### **II. DEVELOPPEMENT ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

- A. Développement
- B. Evaluation

### **III. PRESCRIPTION ET DELIVRANCE DU MEDICAMENT**

- A. Prescription : par le médecin
- B. Délivrance : par le pharmacien

<b>PARTIE 2</b>	METHODES D'ETUDE ET SELECTION DU MEDICAMENT .....p.10
	<i>MECANISMES D'ACTION ET PHARMACODYNAMIE</i>

### **I. MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS**

- A. 5 Types de mécanisme d'action
- B. Effet Pharmacologique et effet Thérapeutique

### **II. PHARMACODYNAMIE PRE-CLINIQUE D'UN NOUVEAU MEDICAMENT**

- A. Liaison Ligand-Récepteur
- B. Courbe Dose-Réponse
- C. Sélectivité de la molécule
- D. Relation Dose - Effet clinique : Variabilité de la réponse pharmacodynamique

## **I. DEFINITIONS**

### **A. Pharmacologie et notions associées**

- **Pharmacologie** : science des effets et du devenir des médicaments dans l'organisme.
  - pharmacologie expérimentale, clinique et pharmacovigilance, politique de santé publique...
- Pharmacie : fabrication et dispensation des médicaments.
- **Pharmacodynamie** : actions du médicament sur l'organisme
- Pharmacocinétique : organisme sur médicament (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion)

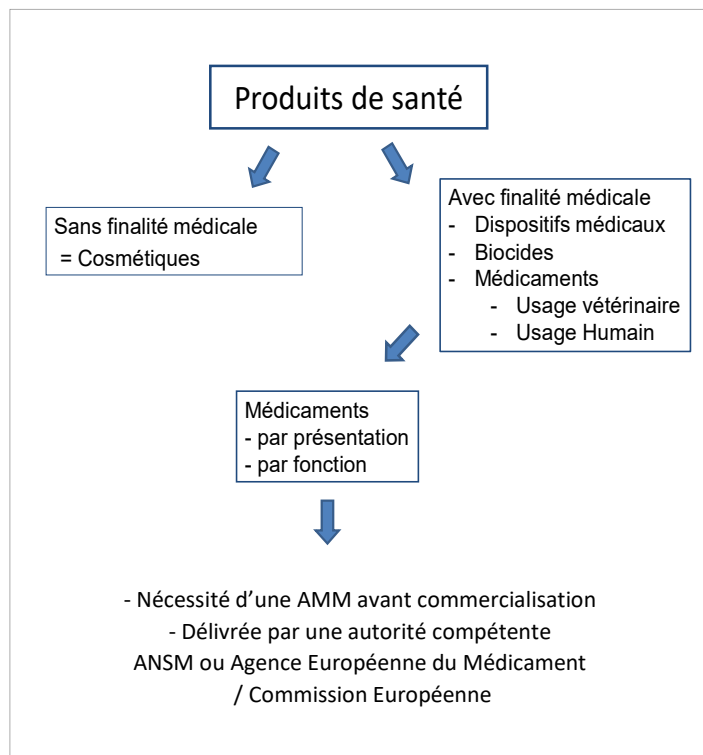
*(les termes suivants n'ont pas été abordés par le professeur)*

- Pharmacoépidémiologie : *Discipline mettant en application le raisonnement épidémiologique pour évaluer l'efficacité, le risque, le bénéfice et l'usage des médicaments en vie réelle, sur des populations.*
- Pharmacoeconomie : *Evaluation des conséquences médico-économiques de l'usage d'un médicament.*
- Pharmacogénétique : *Etude de l'influence du génotype sur la variabilité de la réponse à un traitement.*

### **B. Statut des Produits de Santé**

- Un produit de santé peut être catégorisé par sa **finalité médicale** ou non médicale :  
Les médicaments, ainsi que les biocides et les dispositifs médicaux sont à finalité médicale. Les cosmétiques n'en ont pas.

- Ne sont **pas des médicaments** :
  - Cosmétiques,
  - Produits de tatouage,
  - Compléments alimentaires
  - Biocides (désinfectant de surface)
  - Dispositifs médicaux (sans médicament associé)
  - Produits avec statuts particuliers :
    - produits sanguins labiles : sang, plaquettes, plasma, sauf **plasma SD** (médicament),
    - produits thérapeutiques annexes



- Implications de l'attribution du statut de médicament pour un produit ou une substance :  
Un médicament, pour être commercialisé ou utilisé, doit avoir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par une autorité compétente : agence nationale (ANSM) ou européenne (EMA).  
Un dossier d'AMM est donc soumis à une autorité compétente.  
*(les détails sur la procédure d'AMM sont regroupés p.6, car le prof en a à peine parlé ici)*

## C. Caractérisation du Médicament

### 1) Définition du Médicament : code de santé publique, article L.5111-1

#### • Par Présentation :

Toute substance ou composition, **présentée** (décrit ou recommandé expressément) comme possédant des **propriétés curatives ou préventives** à l'égard des maladies humaines ou animales.

/!\ Sans besoin de rechercher si le produit les possède vraiment.

*Ex : Aspirine : produit revendiquant de calmer la douleur (quelle que soit sa composition)*

#### • Par Fonction :

Toute substance ou composition, pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en **exerçant** une **action pharmacologique (effets thérapeutiques reconnus), immunologique ou métabolique**.

*Ex : Aspirine : inhibe la synthèse des prostaglandines, dans les mécanismes d'inflammation et douleur.*

### 2) Composition : substance(s) active(s) + excipients

• **Substance active** : Composant(s) (élément) du médicament qui possède(nt) l'effet pharmacologique.

- Origine végétale ou animale

- Origine chimique ou biologique (culture cellulaire, plante, animal, biotechnologie ou génie génétique)

- On parle de **fraction thérapeutique (New)** pour désigner la partie **chimiquement active (principe actif)** de la substance dite active. Notamment pour les sels.

*Ex : chlorydrate de clopidogrel, la fraction thérapeutique est le clopidogrel (même DCI pour les ≠ sels).*

• **Excipient** : Donne au médicament sa forme galénique utilisable, stérilité, stabilité, qualité de conservation, consistance, goût, couleur. *Ex : Amidon, sucre, gélatine, huile, eau, alcool.*

• **Médicament générique** : Une spécialité générique d'une spécialité de référence est celle qui a la même **composition** qualitative et quantitative en substances actives (même fraction thérapeutique pour les sels), donc le même profil d'action, et la même **forme** pharmaceutique. Différencié par ses excipients.

→ la **Bioéquivalence** (devenir dans l'organisme de la fraction thérapeutique) avec la spécialité de référence (princeps, ) doit avoir été démontrée par les études de biodisponibilité appropriées.

• **Médicament biologique** : Médicament dont la substance active est produite à partir d'une **source biologique**, ou en est extraite. *Ex : Ig extraite du plasma, ou protéine recombinante à partir de bactéries.*

→ la détermination de sa **qualité** nécessite une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle.

• **Médicament bio-similaire** : Tout **médicament biologique** de composition qualitative et quantitative en substance active similaire à un médicament biologique de référence (princeps), et de même forme pharmaceutique, mais qui ne remplit pas les conditions d'une spécialité générique (différences minimales, liées à la variabilité de la matière première et des procédés de fabrication, mais nécessitant des études).

→ l'**équivalence thérapeutique** est établie à partir de données pré-clinique et clinique supplémentaires.

### 3) Forme Galénique

• **Solide** : comprimé, dragé, capsule, gélule, poudre, suppositoire.

• **Semi-solide** : crème, pommade, gel, pâte.

• **Liquide** : perfusion, gouttes, solution en ampoule, sirop, spray, teinture.

• **Gazeuse** : inhalation

#### 4) Dénomination et Présentation

→ On distingue 3 dénominations :

- **Nom Chimique** de la substance active, qui correspond à sa **formule chimique**.

Nomenclature de l'**IUPAC** : International Union of Pure and Applied Chemistry nomenclature.

*Ex : acide acétyl sialicylique*

- **Dénomination Commune Internationale (DCI)** de la substance (ou fraction thérapeutique pour les sels) Attribuée par l'**OMS**, sur la demande du détenteur des brevets. Nom utilisé dans les prescriptions.

*Ex : Aspirine, ipilimumab, amoxicilline, clopidogrel*

- **Nom de Spécialité ou nom Commercial** (+++)

*Ex : Aspegic<sup>®</sup>, Kardegic<sup>®</sup>, Clamoxyl<sup>®</sup>, Yervoy<sup>®</sup>, Plavix<sup>®</sup> ... proposé par le laboratoire pharmaceutique*

Le **nom complet de spécialité** comporte : **nom de « fantaisie » + dosage + forme galénique**

*Ex : Aspegic<sup>®</sup> 500mg cp, Yervoy<sup>®</sup> 5mg/ml Solution à diluer, Plavix<sup>®</sup> 75mg comprimé pelliculé*

!/\ **1 spécialité = 1 nom complet = 1 AMM**

→ Un médicament peut être commercialisé avec plusieurs :

- **Dosages** : il faudra donc une AMM pour chaque car le nom complet change. *Ex : dosage de 75, 150mg.*

- **Présentations** : ici pour 1 même spécialité, mais **1 code CIP par présentation**. *Ex : nb comprimés/boîte.*

(+++)  
On parle de présentation en « vrac » (flacon de x comprimés), ou « unitaire » (blisters)

#### 5) Classification(s)

- Différentes classes Thérapeutiques, qui regroupent chacune différentes classes Pharmacologiques.

*Ex Thérapeutique : anti-infectieux, antalgiques, anti-inflammatoires, oncologie, cardiologie dermatologie...*

*Ex Pharmacologique pour les anti-infectieux : antibiotiques, antiseptiques, anti-parasitaires / -viraux / -fongiques*

- Dans la Classification **ATC de l'OMS** (Anatomique Thérapeutique Chimique), les médicaments sont classés/divisés en groupes et sous-groupes, selon leurs propriétés, dans **5 niveaux** différents imbriqués:

1 <sup>er</sup> Niveau	2 <sup>ème</sup> Niveau	3 <sup>ème</sup> Niveau	4 <sup>ème</sup> Niveau	5 <sup>ème</sup> Niveau
Organe ou Système Anatomique (sur lequel agit le médicament)	Classe Thérapeutique	Classe Pharmacologique	Groupe Chimique	Substance Chimique
<i>Exemple : D - Dermatologie</i>				
<b>14 groupes</b>	<i>D01 – antifongiques en dermatologie</i>			
A Appareil digestif et métabolisme		<i>D01A - antifongiques pour administration topique (cutanée)</i>		
B Sang et organes hématopoïétiques			<i>D01AC - Dérivés imidazolés</i>	
C Système Cardio-vasculaire				<i>D01AC15 - Fluconazole</i>
D Dermatologie				
H Préparations systémiques hormonales				
J Anti-infectieux, usage systémique				
L Antinéoplasiq., agent immunomodulateur				
M Système Musculo-squelettique				
N Système Nerveux				
P Produits anti-parasitaires, insecticides				
R Système Respiratoire				
S Organes Sensoriels				
V Divers				

*Lecture du tableau : « chaque sous-groupe du 1<sup>er</sup> niveau et subdivisé au 2<sup>ème</sup> niveau en sous-groupes thérapeutiques » et ainsi de suite. (comme un arbre, niveau 1 = tronc principal)*

## II. DEVELOPPEMENT ET EVALUATION DU MEDICAMENT

A. **Développement** (10-15 ans) >> Définir quelles sont les relations entre sa structure chimique et : son activité, son devenir dans l'organisme

### 1) Pharmacologie et Dossier Pré-Clinique

• Détermination d'une <b>cible</b> (récepteur, enzyme) puis <b>Screening par binding</b>	<i>Screening : analyse des effets d'une molécule</i> <i>Binding : au niveau de la liaison ligand-cible</i>
• <b>Pharmacologie expérimentale</b>	sur cellules, organes isolés (in vitro) et animaux
• <b>Pharmacocinétique</b>	sur au moins 3 espèces animales des 2 sexes
• <b>Toxicologie</b>	- aigue, chronique - Mutagénèse (génotoxicité) - Cancérogénèse - Fonctions de reproduction

→ Aboutit à un **Brevet de composition ou d'utilisation** (*peut-on passer chez l'homme ?*)

→ Autorisation par l'Agence du Médicament

### 2) Phases de développement Clinique

Etapes	Sujets	Méthodologie	Objectifs
<b>Essais de Phase I</b>	→ 1ère administration chez l'homme - <b>Volontaires sains</b> - Patients parfois (si la substance testée ne peut pas être administrée chez le sujet sain : VIH) - <b>Petits effectifs</b> 20 à 50	- Administrations <b>uniques et répétées, en doses croissantes</b> (à partir doses pré-cliniques) - Etudes pharmaco-cinétiques - Identification des métabolites - Etude des <b>voies d'administration</b>	- déterminer l'ordre de grandeur (intervalle) des doses <b>TOLEREES</b> (en termes de toxicité) - et les caractéristiques <b>pharmacocinétiques</b> chez l'homme
Essais de Phase II	→ 1ère administration chez le patient - <b>petits groupes de patients homogènes</b>	- Comparaison de <b>plusieurs doses (3 à 10)</b> - Bien <b>déterminer les doses</b> actives choisies (pour phase III) - Sur une <b>durée ~ 2 ans</b>	- Etablir la <b>RELATION DOSE-EFFET</b> du produit (intérêt thérapeutique) - et déterminer les caractéristiques <b>pharmacocinétiques</b> chez le patient
Essais de Phase III	→ <b>Essais thérapeutiques</b> - <b>grands effectifs, représentatif</b> des patients à traiter	<b>Gold standard</b> : essai randomisé en double aveugle, comparant le médicament au placebo ou au traitement de référence (le plus souvent les 2 en même temps)	- Démontrer l' <b>EFFICACITE</b> et la <b>TOLERANCE</b> du produit dans les conditions d'utilisation les <b>plus larges</b>
<b>AMM</b>	- dossier, demande, évaluation, conclusion bénéfique/risque - ANSM : Résumé des caractéristiques du produit (RCP) et notice d'utilisation		<b>Mise sur le marché</b> <b>QUALITE, EFFICACITE, SECURITE</b>
<b>Etudes de Phase IV</b>	→ Evaluation du bénéfice thérapeutique en situation d'utilisation du médicament à grande échelle : - Qualité de vie et morbi-mortalité - Comparaisons avec d'autres substances - Association à d'autres médicaments - Etudes chez <b>certaines populations</b> - Recherche d'autres indications		<b>SURVEILLANCE POST-AMM</b>  - <b>Bénéfice thérapeutique</b> - <b>Bon usage</b> du médicament - <b>Effets indésirables rares</b>

### 3) Précisions sur la procédure d'AMM

- AMM usuelle :

**Demande d'AMM** : Mise en place d'une procédure centralisée, nationale (ANSM) ou européenne (EMA), avec évaluation de la Qualité pharmaceutique, Efficacité et Sécurité (*3 mots +++*).

- **Qualité** : Origine et nature des matières premières, procédés de synthèse, fabrication, impuretés, stérilité, stabilité du produit fini, sécurité virale des produits biologiques...
- **Efficacité** : Basée sur les résultats des études expérimentales pré-cliniques (propriétés pharmacodynamiques) et des essais cliniques.
- **Sécurité** : A partir des données expérimentales pré-cliniques (génétoxicité, carcinogénicité, reprotoxicité) et cliniques (effets indésirables)

**Conclusion sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque (+++)** (résultats et incertitudes) : la balance doit être favorable dans une indication donnée, visant une population définie de patients, avec des conditions d'administration et de délivrance bien déterminées (la corollaire balance B/R est non garantie hors de ces conditions). Le dossier d'AMM est alors validé ou refusé.

L'AMM est **obtenu pour une spécialité pharmaceutique, avec un dosage et une présentation**, accompagné du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et de la **Notice d'utilisation**.

La mise sur le marché est alors sous la **responsabilité du titulaire de l'AMM**, et toujours sous la **surveillance** des autorités compétentes.

Le médicament est soumis à des conditions de **prescription** et de **délivrance**.

#### Définition d'un libellé d'AMM Rédaction des Annexes de l'AMM Structure du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) 12 rubriques

- 1 à 3 : Dénomination, Composition, forme pharmaceutique
- 4 : Données cliniques
  - 4.1 : Indications
  - 4.2 : Posologie et modalités d'administration
  - 4.3 : Contre-indications
  - 4.4 : Précautions d'emploi
  - 4.5 : Interactions médicamenteuses et autres interactions
  - 4.6 : Impact sur la fertilité, la grossesse, l'allaitement
  - 4.7 : Impact sur la conduite automobile et l'utilisation des machines
  - 4.8 : Effets indésirables
- 5 - Propriétés pharmacodynamiques, pharmacocinétiques
- 6 - Données pharmaceutiques (liste des excipients, incompatibilités, durée de conservation, emballage, risque environnemental)
- 7-10: Données administratives : Titulaire d'AMM, date d'AMM
- 11-12: Rubriques spécifique au circuit des médicaments radio-pharmaceutiques (stockage, administration, élimination)

**Document de référence des médecins prescripteurs**

- Cas particuliers :

Autorisation Temporaire d'utilisation <b>ATU nominative ou de cohorte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour les pathologies <b>graves ou rares</b></li> <li>• En l'<b>absence d'alternative</b> thérapeutique (médicament ou autre) appropriée et disponible en France, mais médicament en cours de développement.</li> <li>• si rapport <b>bénéfice/risque</b> du médicament présumé positif</li> </ul>
Médicament <b>générique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aura le nom de la <b>DCI</b> avec la marque ou nom du fabricant</li> <li>• <b>Pas d'études</b> pharmaco-toxico-clinique, ni test efficacité mais démonstration de la Bioéquivalence pour AMM.</li> <li>• Princeps protégé par un Brevet pendant 10 ans.</li> </ul>

NB : Cependant, l'obtention d'une AMM est longue et crée aujourd'hui un retard sur les progrès de la science ...

## B. Evaluation

### 1) Remboursement et Prix du médicament post-AMM (+++)

La **Commission de Transparence** de la Haute Autorité de Santé (**HAS**) évalue :

- Le Service Médical Rendu (**SMR**) = amplitude du bénéfice = indicateur de prise en charge par l'AM. Puis l'**Assurance Maladie / Sécurité Sociale**, fixe le **taux de remboursement** du médicament. (SMR : insuffisant = 0% ; minime = 15% ; modéré = 30% ; important = 65% + ALD = 100% remboursé)
- L'amélioration du service médical rendu (**ASMR** 1 à 5) du médicament par rapport aux autres existants. Puis le Comité Economique des Produits de Santé du Ministère (**CEPS**) s'appuie en partie sur ce niveau ASMR pour fixer le **Prix** du médicament avec l'**ANSM**. (*niveau 1 d'ASMR étant le meilleur*)

### 2) Le Coût du médicament : Problème politique et médico-économique

- Les **dépenses totales** de médicaments en France par an s'élèvent à **38,8 milliards** d'euros (TTC), tandis que les **montants remboursés** par l'Assurance Maladie s'élèvent à **27,1 milliards** d'euros.
- La situation de l'AP-HP :
  - Le budget pour les médicaments est de **1Md** d'euros, dont 250 millions pour l'Hépatite C (rétrocédés)
  - Les dépenses en médicaments sont de 146 millions dans les GHS, et 300 millions hors GHS.
  - Les dépenses concernant l'ATU (MIGAC) : 10 millions d'euros.

## III. PRESCRIPTION ET DELIVRANCE DU MEDICAMENT

### A. Conditions de Prescription : par le Médecin

Prescription Médicale Obligatoire ( <b>PMO</b> )	<ul style="list-style-type: none"><li>• Médicament contenant une substance active inscrite par l'ANSM sur la <b>liste des substances vénéneuses</b>.</li><li>• 3 listes de médicaments : Listes I et II (= de l'ANSM) et liste des stupéfiants (=de l'OMS) avec des conditions spécifiques de prescription.</li></ul>
+ Prescription Médicale Facultative ( <b>PMF</b> ) + <i>sans ordonnance</i> + <i>ni remboursement</i> ( <i>automédication</i> )	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Liste de médicaments « officinaux »</b> établie par Ministère de la santé, en <b>accès libre</b> en pharmacie (OTC), (monopole pharmaceutique en France, mais vendus au supermarché dans d'autres pays) : délivré par le pharmacien <u>sur demande</u> ou directement en <u>libre-service</u>.</li><li>• médicaments achetés <b>sur internet</b> : aucune garantie de qualité /!\</li></ul>
Prescription <b>Restreinte</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Réservé à l'usage hospitalier</b> (prescription et délivrance), pour patient hospitalisés puis en ambulatoire qui reviennent les chercher (chimio,bio)</li><li>• <b>A prescription initiale hospitalière</b>, puis renouvellement en dehors par tout médecin car médicaments dispo en officine (VIH, Alzheimer).</li><li>• <b>A prescription médicale restreinte</b>, à certains spécialistes.</li><li>• <b>Rétrocession hospitalière</b>, pour traitement non disponible en Officine. <i>Par certaines PUI, inscription sur liste de rétrocession par ministère sur propositions ANSM. Concerne les médicaments dérivés du sang, orphelins, anti-cancéreux injectables, du VIH et de l'hépatite B et C.</i></li></ul>

### B. Conditions de Délivrance : par le Pharmacien (CPD)

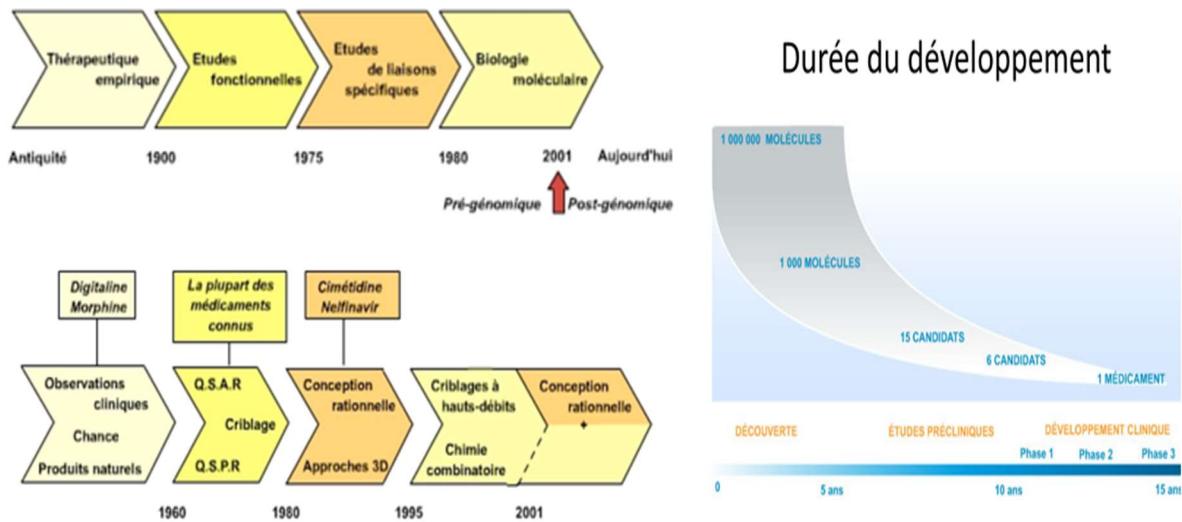
Pharmacie de ville ou <b>Officine</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- pour les médicaments à PMO et PMF</li><li>- pour les médicaments en accès direct (OTC)</li></ul>
Pharmacie hospitalières ou à Usage Intérieur ( <b>PUI</b> )	<ul style="list-style-type: none"><li>- pour les patients <b>hospitalisés</b> (chimio et biothérapies)</li><li>- Rétrocession hospitalière pour les patients en <b>ambulatoire</b></li></ul>



Voilà pour cette 1<sup>ère</sup> partie. Je réprécise qu'elle n'est pas sujette à des questions aux partiels, mais le prof a quand même insisté sur certaines notions, et considère que ce sont des choses globalement à savoir. L'année dernière, c'est la 1<sup>ère</sup> partie qui était plus importante, mais cette année, il a d'avantage développé la seconde partie.

Je rajoute ici 3 diapos que le prof a juste affichées (sans commentaire) mais qui peuvent vous être utiles.

→ sur la partie I, II, B : développement du médicament et frise chronologique



QSAR : Quantitative Structure Activity Relationship - Relates structure to Activity  
 QSPR : Quantitative Structure Property Relationship  
 Goal of QSAR/QSPR : Find a quantitative relationship between structure, property and activity

→ sur la partie I, III, A : PMO

### Médicaments listés (prescription médicale obligatoire)

Liste	Types de médicaments	Medecin Durée de prescription	Pharmacien Delivrance	Quantité délivrée
Liste I	Cadre rouge sur le conditionnement	Ordonnance simple, Non renouvelée sauf mention contraire (X fois)	Delivrance non renouvelable (sauf mention contraire)	Par fraction de 30 jours au max
Liste II	Cadre vert sur le conditionnement	Ordonnance simple Renouvelée sauf mention contraire	Délivrance renouvelée Limitée à 12 mois	Par fraction de 30 jours au max sauf exceptions (contraceptifs: 3 mois)
Stupéfiants	Cadre rouge sur le conditionnement	De 7 à 28 jours selon substance et forme Ordonnance sécurisée	De 7 à 28 jours selon substance et forme	De 7 à 28 jours selon la prescription

**PARTIE 2 : METHODES D'ETUDE ET SELECTION DU MEDICAMENT - PHARMACOLOGIE**

>> **Objectif** : Connaître les mécanismes physiopathologiques en cause dans les différentes maladies et les mécanismes d'action des médicaments, permet : D'améliorer les modalités d'administration, mieux prévenir la survenue d'effets indésirables et potentialiser le développement des nouveaux médicaments.

**I. MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS**

**A. 5 Types de Mécanisme d'Action (+++)**

<b>1</b>	Type <b>Substitutif</b> : Remplacement d'une substance nécessaire à l'organisme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Défaut de Synthèse</u> : Insuline dans DiabèteI, Dopamine dans Parkinson</li> <li>• <u>Défaut physiologique de synthèse</u> : Œstrogènes après la ménopause</li> <li>• <u>Défaut d'Apport</u> : Vitamine D et Rachitisme, Vitamine B12 et maladie de Biermer</li> </ul>
<b>2</b>	Interaction avec le <b>métabolisme</b> d'une substance endogène  <i>IEC = Inhibiteur de l'enzyme de conversion</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blocage ou stimulation de la synthèse ou dégradation de la substance :</li> <li>- Inhibition de la synthèse d'angiotensine II à partir de l'angiotensine I, <i>inhibe la vasoconstriction, ∇PA.</i> <b>IEC de l'Angiotensine</b></li> <li>- Inhibition de la synthèse du cholestérol par inhibition de l'HMG-CoA-réductase, <i>∇Lip en R-Lip</i> <b>Statine</b></li> <li>- Blocage du cycle d'oxydo-réduction de la Vit. K par inhibition de la vitamineK-réductase <b>anti-coagulant oral</b></li> </ul>
<b>3</b>	Interaction avec les <b>cibles</b> des substances endogènes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Développement des médicaments agonistes et antagonistes des substances endogènes, leurs cibles sont des Récepteurs :</li> <li>- Antagonistes des récepteurs H1 antihistaminique, et H2 de l'Histamine <b>anti-sécrétoire gastrique</b></li> <li>- Agonistes des récepteurs aux enképhalines <b>Morphinique</b></li> <li>- Blocage de la transmission neuro-musculaire <b>Curare</b></li> </ul>
<b>4</b>	Interaction avec les <b>canaux</b> membranaires ou des systèmes protéiques de <b>transport</b> ionique ou moléculaire transmembranaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blocage des canaux sodiques et potassiques <b>anti-arythmique</b></li> <li>• Inhibition de certains systèmes de transports :</li> <li>- inhibition de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase <b>Digoxine</b></li> <li>- inhibition de la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase (dite pompe à protons) <b>IPP gastrique (Oméprazole)</b></li> </ul>
<b>5</b>	Interaction avec des <b>agents pathogènes</b> : bactéries, virus, parasite, champignon  <i>on s'intéresse + au sida qu'au palu en UE...</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition de la synthèse d'un constituant des agents pathogènes, indispensable à leur développement et survie.</li> <li>• En agissant sur les cibles spécifiques de ces agents patogènes :</li> <li>- Inhibition synthèse de la membrane bactérienne <b>β-lactamines</b></li> <li>- Inhibition du cycle de maturation du plasmodium falciparum <b>Quinine</b></li> <li>- inhibition de la transcriptase inverse du virus HIV</li> </ul>

→ Le prof a détaillé chaque type et chaque exemple pour cette partie. J'ai recopié fidèlement les diapos.

**B. Effet Pharmacologique et effet Thérapeutique**

L'interaction médicament ↔ site d'action va entraîner, via une transduction de signal en intracellulaire :

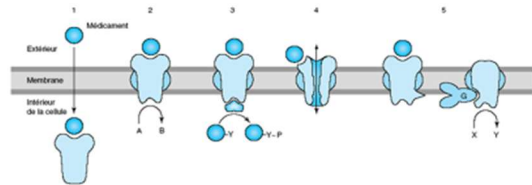
- **Effet Pharmacologique** : (cellule, organe, organisme), *Ex : inhibition in vitro agrégation plaquettaire*
- **Effet Thérapeutique** : *Ex de l'antiagrégant plaquettaire : diminution du risque de thrombose/embolie*

## II. PHARMACODYNAMIE PRE-CLINIQUE D'UN NOUVEAU MEDICAMENT

### A. Liaison Ligand-Récepteur : étude de l'affinité d'une substance pour son site d'action

#### 1) Différents types de Récepteurs (R) : « science fondamentale », (juste un rappel)

- Récepteur Intracellulaire
- Récepteur-Enzyme : tyrosine kinase, guanylyl cyclase
- Récepteur-Canal ionique
- Récepteur membranaire couplé à une Protéine G



#### 2) Données théoriques de Liaison au Récepteur

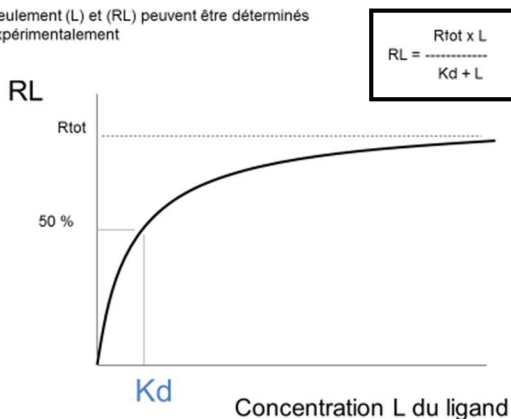
- Liaison **spécifique** et **saturable** (*max occupation des R*), qui **déclenche ou bloque un effet biologique**
- Liaison **réversible** selon le modèle de la loi d'Action de masse, **ou** liaison **irréversible**
- ≠ sites non spécifiques. *Ex : Albumine plasmatique*

#### 3) Méthodes de liaison (Binding)

- Méthode de saturation : → pour déterminer la molécule d'intérêt

- Préparation de membranes : Quantité fixe de membrane contenant les R, et ligand L (marqué) ajouté
- **Loi d'Action de Masse** : A l'équilibre, les quantités formées et dissociées par unité de temps sont =.

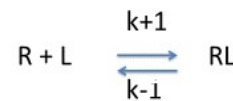
Seulement (L) et (RL) peuvent être déterminés expérimentalement



$$RL = \frac{R_{tot} \times L}{K_d + L}$$

$$\frac{RL}{R_{tot}} = \frac{L}{K_d + L}$$

Taux d'occupation des Récepteurs (%)



$$\frac{(L)}{(RL)} = \frac{K-1}{K+1} = K_d = \text{constante de dissociation}$$

$K_d$  = concentration du ligand donnant 50 % d'occupation des récepteurs :

En effet dans ce cas  $(R) = (RL) \Rightarrow (L) = K_d$   
(car on a 50% de R libres et 50% de R occupés)

- On utilise ce **principe fondamental**, dans les conditions où  $(L) = K_d$ , pour la pharmacologie expérimentale : profil pharmacologique

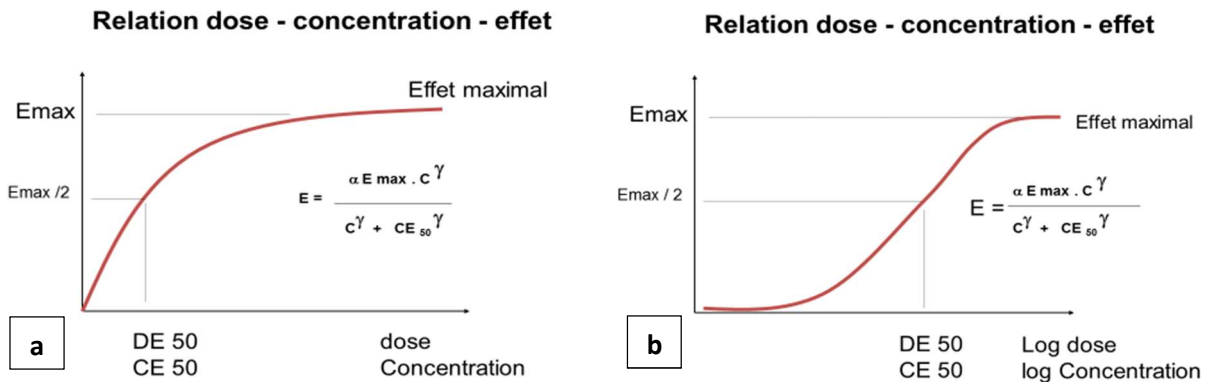
- On compare l'affinité de substances **pour un récepteur** : à quelle concentration (pour quel  $K_d$ ) une substance donnée se fixe au R ?  
On détermine quelle substance **possède la plus forte affinité** (celle qui se fixe à la plus faible concentration).
- On compare sa fixation à **plusieurs récepteurs**, pour déterminer la substance qui est la plus affine mais aussi **la plus sélective** (celle qui se fixe le mieux à 1 R spécifique)

Données :

- R : Récepteur libre
- L : Ligand
- **RL** : complexe Ligand-Récepteur
- $K+1$  : constante de vitesse d'association
- $K-1$  : constante de vitesse de dissociation
- **$K_d$**  : constante de dissociation
- $1/K_d$  : affinité du récepteur pour un ligand

**B. Courbe Dose-Réponse** : étude qualitative et quantitative de l'effet pharmacologique

1) Courbe dose-concentration-effet :



→ La courbe Dose-Effet, permet de modéliser le profil pharmacologique d'une molécule d'intérêt

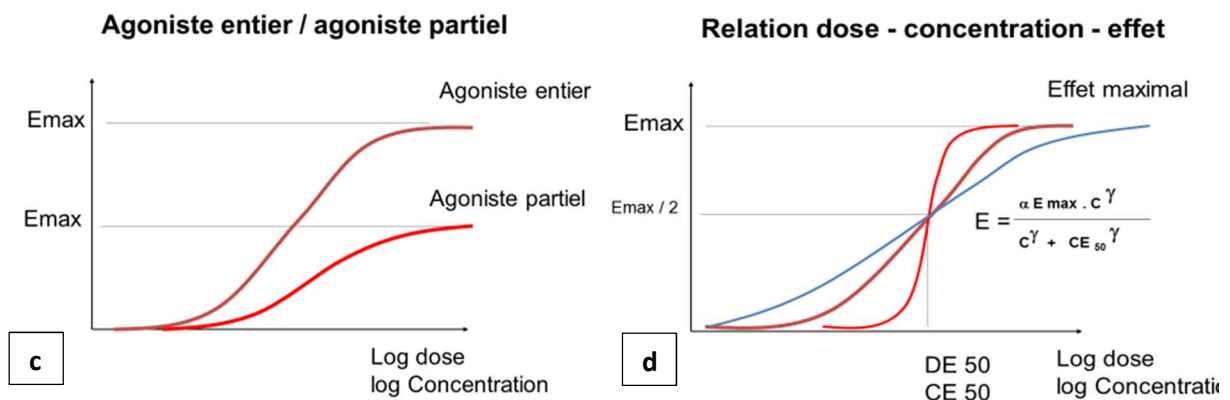
• **Courbe a) : courbe hyperbolique du « modèle d'effet Emax » :**

- Quand la dose et la concentration d'une molécule sont infinies, on a un effet maximal.
- à l'infini, on a  $E = \alpha E_{max}$  avec  $\alpha$  = coefficient pour le type d'agoniste, et  $\gamma$  la pente (=0 en Emax)
- **CE50** : concentration en substance qui donne 50% de l'effet

• **Courbe b) : transformation logarithmique de la courbe a) :**

- elle est + souvent utilisée et permet de visualiser la pente  $\gamma$

2) Types d'Agonistes :



→ Permet la comparaison de l'Efficacité et de la Puissance de molécules

• **Diapo c) : comparaison de la relation dose-effet des types d'agonistes :**

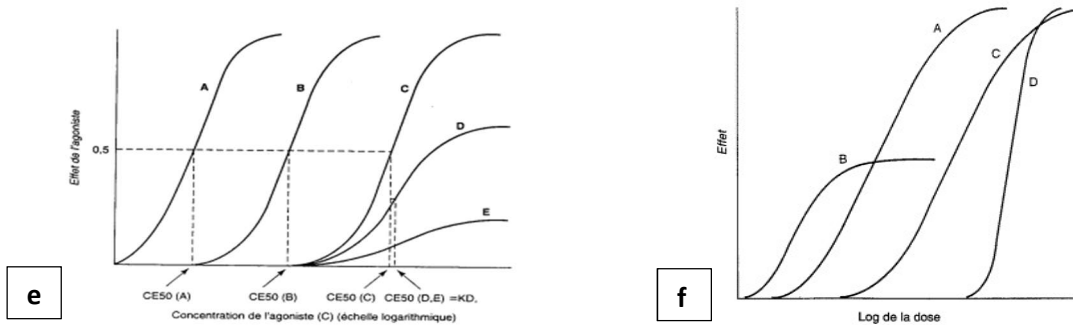
- **Agoniste entier** : se lie sur le même site que la molécule endogène et induit le même effet car il y a une stimulation équivalente du Récepteur. Il peut aussi désigner la molécule endogène elle-même. Son coefficient  $\alpha = 1$ , et sa pente  $\gamma$  est plus forte (*ici environ 2-3*)
- **Agoniste partiel** : se lie sur le même site mais induit un effet plus faible que la molécule endogène. Son coefficient  $0 < \alpha < 1$ , et sa pente  $\gamma$  est plus faible (*ici environ 1*)

• **Diapo d) :**

- Pour un effet donné, on détermine la zone d'efficacité pour pouvoir par la suite adapter les doses.

### 3) Comparaison d'Agonistes : (+++)

Puissance d'un agoniste : définie par sa CE 50 (ou DE 50)

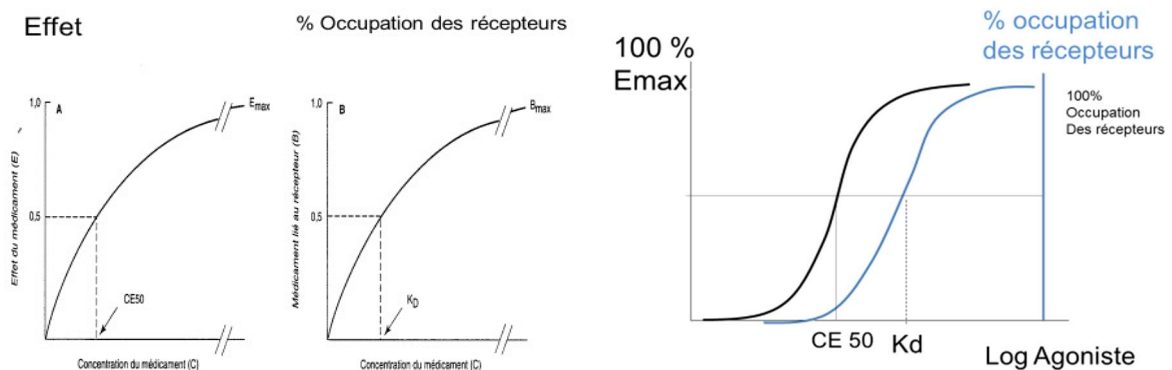


- **Diapo e)** : A, B et C sont des agonistes entiers, et D et E sont des agonistes partiels
- **Efficacité** : amplitude de l'effet (en ordonnée). Ici, Efficacité  $A=B=C > D > E$
- **Puissance** : inverse de la CE50 (en abscisse) : plus la substance est puissante, plus sa CE50 est faible. Ici, En comparant la puissance de A, B et C qui ont la même Emax, on voit bien que A atteint 50% de l'effet à plus faible concentration que B et C.

#### • Comparaison Efficacité et Puissance : (q° type : Quelle molécule est plus puissante ? efficace ?)

- diapo e) : D plus efficace que E, mais ils ont la même puissance (CE50 =)
- diapo f) : Efficacité  $A=C=D > B$ , Puissance  $B > A > C > D$
- NB : Même principe pour comparer la Puissance de 2 molécules ou la Sélectivité d'une molécule pour un Récepteur : celle avec la concentration nécessaire CE50 la plus faible est la + Puissante/Sélective.

### 4) Lien entre Kd et CE50 : (+++)



- On relie la courbe dose-effet et la courbe de pourcentage d'occupation des récepteurs pour comparer :
- **Kd** : Constante de dissociation = concentration du ligand donnant **50% d'occupation des récepteurs**
- **CE50** : concentration du ligand qui donne **50% de l'effet max.**
- Question du prof en amphï : Les 2 concentrations sont-elle égales ? sinon, quelle inégalité ?

- On a la relation  **$Kd > CE50$**  car à la fixation du ligand au Récepteur, il y a un couplage et une **amplification de la réponse**, donc un faible pourcentage de récepteurs occupés suffit à entraîner une réponse/effet très important (Exemple du RCPG : stimulation d'1 Récepteur  $\beta \rightarrow$  synthèse de beaucoup d'AMPc). Autrement dit, un faible Kd suffit déjà à donner un effet supérieur à 50% de Emax.
- !/\ Cette relation est **significatives pour un agoniste entier**, car pour un agoniste faible, le prof a précisé que les 2 concentrations étaient proches.
- !/\ C'est l'inverse pour les antagonistes !

## 5) Types d'Antagonistes :

- **Antagoniste** : substance qui se lie à un récepteur spécifique sans provoquer d'effet, mais qui peut ainsi bloquer l'action du médiateur endogène (agoniste) en s'opposant à la liaison à son récepteur.  
/!\ l'**Antagoniste n'a pas d'effet propre**, on l'étudie donc à travers la modification des courbes dose-effet de l'Agoniste en présence de concentrations croissantes d'antagoniste.
- **Antagoniste compétitif** : se lie sur le même site que le médiateur endogène.
- **Antagoniste non compétitif** : se lie sur un autre site du récepteur.
- **Antagonisme fonctionnel ou physiologique** : 2 agonistes se fixent sur des récepteurs distincts et exercent des effets opposés. *Ex : glucocorticoïdes ↗ glycémie, et Insuline ↘ glycémie.*
- **Antagonisme chimique** : Interaction chimique de l'agoniste avec l'antagoniste, indépendamment de toute interaction avec le Récepteur. *Ex : la Protamine se fixe sur l'Héparine (directement).*

## 6) Antagoniste Compétitif : (+++)

### • Loi d'Action de Masse d'un Antagoniste :

Pour n'importe quel niveau d'effet de l'Agoniste, en présence d'Antagoniste on a :

$$C' = C (1 + I / K_i)$$

Si on augmente la concentration en agoniste à l'infini en présence d'un antagoniste compétitif (non irréversible), on peut **recupérer l'effet Emax**. L'Antagoniste n'ayant pas d'effet propre, la loi montre plutôt la concentration d'agoniste qu'il faut pour contrer l'antagoniste.

En présence d'une **concentration d'Antagoniste qui occupe 50% de Récepteurs β**, on a  $C' = 2C$  (avec  $I = K_i$  donc  $I / K_i = 1$ )

Pour obtenir le même effet de l'Agoniste seul, il faut multiplier par 2 la concentration d'Agoniste.

- En présence d'une **concentration croissante d'un Antagoniste**, l'Agoniste déplace sa courbe **concentration - effet vers la droite**. (sigmoïde)
- On peut aussi étudier les antagonistes avec une **courbe dose - %inhibition** de l'agoniste en fonction de la dose d'Antagoniste.

→ **Effet thérapeutique** dépend du niveau de blocage des effets de l'agoniste endogène au cours du **temps**.

### • Déterminer la **puissance d'un Antagoniste** :

(partie expliquée brièvement par le prof mais il a précisé « si ça vous intéresse, vous le reverrez plus tard », donc je le mets...). On utilise le cologarithme de la concentration de l'Antagoniste ( $pA_2$ ), qui rend nécessaire le doublement des doses de l'agoniste pour obtenir le même niveau d'effet (en % de Emax).

**A partir de la  $pA_2$ , on en déduit son  $K_i$** , tel que :  $pA_2 = x = pK_i \leftrightarrow K_i = 10^{-x} M$ .

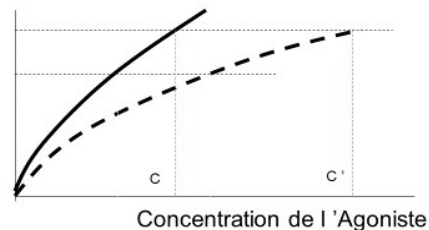
NB : Pour un Antagoniste, on ne peut donc pas déterminer de  $CE_{50}$ , mais son  $K_d$  ( $pA_2 = pK_d = pK_i$ )

NB : On peut en revanche déterminer une  $CI_{50}$  pour un effet donné. Généralement  $CI_{50} > K_d$  car il est nécessaire d'occuper un pourcentage important de récepteurs pour bloquer l'effet induit par un agoniste. (les 2 NB ci-dessus sont sur la diapo suivante associée qu'il n'a pas abordée)

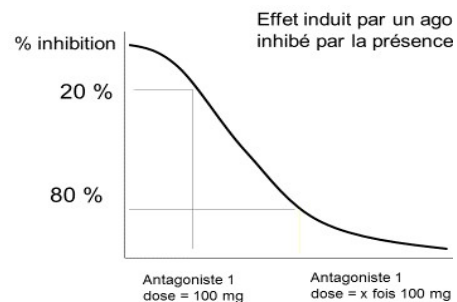
$C'$  = concentration de l'agoniste en présence d'antagoniste  
 $I$  = concentration de l'inhibiteur (antagoniste)  
 $K_i$  =  $K_d$  de l'antagoniste

$$C' = C (1 + I / K_i)$$

Occupation des récepteurs par l'antagoniste =  $I / (I + K_i)$



$C$  = concentration de l'agoniste  
 % occupation des récepteurs de l'agoniste =  $C / (C + K_i)$



### C. Sélectivité de la molécule pour un Récepteur (+++)

- **Sélectivité de liaison** : affinité plus élevée (**Kd** plus faible) pour le Récepteur en question qu'un autre. On dit que L est sélectif pour R<sub>1</sub> vis-à-vis de R<sub>2</sub> si  $Kd_2/Kd_1 > 100$  (seuil significatif de ≠ d'affinité 1/Kd).
- **Sélectivité d'effet** : induit un effet donné à une dose ou concentration plus faible (**CE50**), que les autres effets engendrés par cette même substance après stimulation d'autres R. /!\ elle disparaît si ↗ des doses. On dit que le Médicament est sélectif pour E<sub>1</sub> vis-à-vis de E<sub>2</sub> si  $DE50_{E2}/DE50_{E1} > 100$ . On identifie l'**intervalle de doses** ou concentrations pour un effet bénéfique et pour un effet indésirable.
- **Effet spécifique** : action ciblée et limitée à 1 mécanisme biologique. Ici non absolu limité à 1 Récepteur.
- **Intérêt thérapeutique** : évite effets Iir. Ex: **β1-bloquant** préserve l'effet bronchorelaxant (induit via β2).

### D. Variabilité de la réponse pharmacodynamique

#### 1) Variabilité Inter-individuelle des effets

La Pharmacodynamique est confrontée à la Pharmacocinétique chez un individu : L'**efficacité** (amplitude) et la **Puissance** (CE50) de la relation dose-effet d'une substance va donc varier d'un individu à l'autre. On parle de **variabilité de la relation dose-effet entre les individus**.

#### 2) Variabilité Intra-individuelle (+++)

Pour un individu, d'un jour à l'autre, les **effets pharmacologiques** d'une substance varient, **indépendamment de la dose** (/!\ pour la prescription). Différents paramètres ou facteurs sont en cause :

- **Etat physiologique** :
  - Patient hypo ou hyper réactifs, âge, sexe
  - Sensibilité réceptorielle individuelle **génétique ou non** (mutations impactant fonction des récepteurs)
  - Femme pendant la grossesse (période)
- **Etat pathologique** : hépatite, cirrhose, insuffisance cardiaque, hépatique, rénale...
  - La **maladie** influence la fonction des Récepteurs et les paramètres de réponse de l'organisme
  - Les **interactions médicamenteuses** influencent le métabolisme.
  - Les **effets propres des médicaments** : tolérance, hypersensibilisation, dépendance, de plus les dosages commercialisés sont « arrondis », ce qui limite l'adaptation des traitements pour un individu donné.

#### • Mécanisme d'adaptation à l'administration chronique d'un médicament :

Médicament → Perturbation d'un équilibre → Adaptation de l'organisme pour s'opposer aux perturbations : Mécanismes régulateurs → Réduction des effets thérapeutiques

L'organisme met en place des **mécanismes régulateurs d'auto-défense** en réaction à l'administration chronique d'un médicament pour contrer l'effet thérapeutique d'un médicament :

- Régulation **neuro-hormonales** à l'échelle de l'organisme,
- En modifiant la **sensibilité des Récepteurs** :

<b>Désensibilisation</b> « Down Régulation »	<b>Hypersensibilisation</b> « Up Régulation »
Atténuation de la réponse induite par un <b>agoniste</b>	Induite par un traitement chronique d' <b>antagoniste</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Homologue</b> : si induite par l'agoniste,</li> <li>- <b>Hétérologue</b> : induite par agoniste d'un autre R.</li> <li>• Moyens : Diminution du nombre de Récepteurs <b>Découplage fonctionnel</b> entre R et Effecteur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moyens : Augmentation du nombre de Récepteurs Phénomène de <b>rebond</b> à l'arrêt du traitement (Ex avec les β-bloquants)</li> </ul>

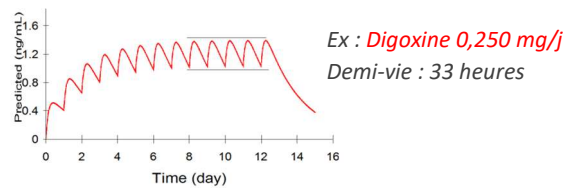
### 3) Marge Thérapeutique et Variabilité de la relation Dose-Effet

• **Marge thérapeutique** :  $\boxed{= \text{dose EI} / \text{dose ET}}$  (+++)

La « **dose/concentration efficace au site d'action** » à déterminer doit engendrer un effet qui se situe entre un **seuil d'efficacité** (limite inférieure) et un **seuil de toxicité** (limite supérieure), c'est-à-dire un effet thérapeutique sans effets indésirables, pendant une durée donnée.

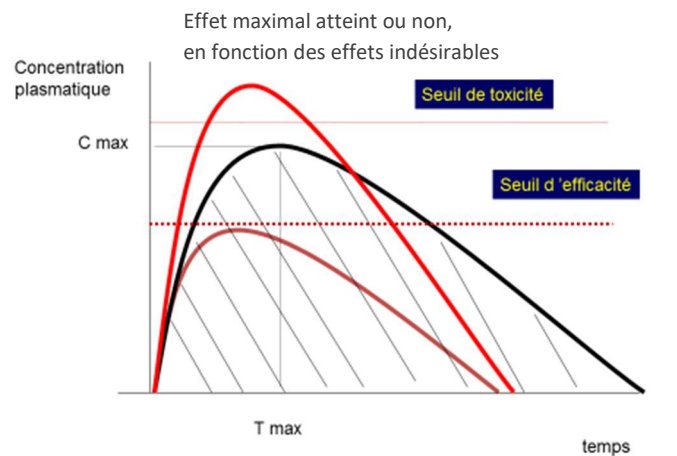
Il faut raisonner en intégrant la **variation temporelle** de la dose : En administration Intra-Veineuse, en doublant la concentration, on va doubler la durée d'action et on augmente l'effet (jusqu'à  $E_{max}$ ). L'augmentation de durée est proportionnelle à la demi-vie d'élimination : à chaque fois que l'on double la dose, l'effet se prolonge d'une durée équivalente à la demi-vie plasmatique du médicament. (*Exemple de la digoxine*).

- Marge thérapeutique **grande** = 10 :  
si un écart important de concentration de substance reste compris dans la zone Efficace non Toxique.



- Marge thérapeutique **faible** = 2 :  
si l'écart entre les deux seuils est faible. Cela va nécessiter des **ajustements rigoureux de la dose**, avec une **surveillance** du traitement, et des **dosages sanguins** du médicament. On doit déterminer les **sujets à risque** : métabolisme lent, insuffisants rénaux ou hépatiques.

*Exemples de médicament à faible marge thérapeutique : chimiothérapie, anticoagulants, digitalique, litium, théophylline, aminosides.*



• **CONCLUSION** : La relation Dose-Effet :

La réponse varie en fonction des tissus, espèces, périodes, âge, sexe, de la pathologie... Ces facteurs modifient les couplages entre ligand et cible, et la densité des Récepteurs.

La relation dose effet est très importante pour le **développement d'un médicament**, mais aussi en **Thérapeutique** : pour l'adaptation posologique et pour la prévention des effets indésirables.

---

*Mini Dédicace de nous 2 :*

- la bise au VP poète blond / OSS 118
- à la collectionneuse de socquettes multicolores
- aux sourires de Victoria
- à mon Parrain-licorne et ses défis pré-wei
- à nos co-stagiaires