

PARTIE 1 – CLASSIFICATION ET EVALUATION DU MEDICAMENT

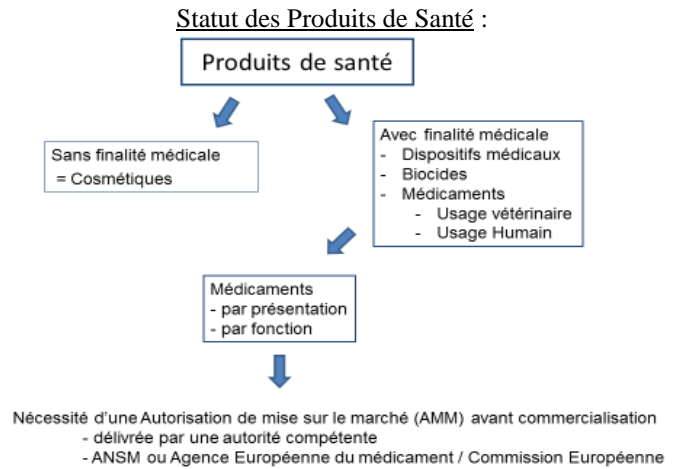
I. DEFINITIONS

- **Pharmacologie** : science des effets et du devenir des médicaments dans l'organisme.
- **Pharmacie** : fabrication et dispensation des médicaments.
- **Pharmacodynamie** : actions du médicament sur l'organisme
- **Pharmacocinétique** : actions de l'organisme sur le médicament
(4 étapes ADME)

Attribution du statut de médicament :

-> Nécessité **AMM**, délivrée par ANSM ou EMA

⇒ Définitions du médicament :



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

⇒ **Médicament = substance(s) active(s) * + excipient(s)**
* fraction thérapeutique = partie chimiquement active = principe actif **NEW**

- Médicament générique : même **composition qualitative et quantitative en substances actives** (*bioéquivalence démontrée*), même **forme pharmaceutique** (*mais excipients peuvent différer*).
- Médicament biologique : substance active produite ou extraite à partir d'une **source biologique**
- Médicament bio-similaire : **composition qualitative et quantitative en substance active similaire** au princeps et même forme pharmaceutique, mais variabilité minime liée au procédé de fabrication (*ce n'est pas un médicament «générique», l'équivalence thérapeutique est démontrée par des données pré-cliniques et cliniques*)

⇒ Forme galénique : elle peut être solide, semi-solide, liquide ou gazeuse.

⇒ Un médicament est caractérisé par 3 dénominations :

- Le **nom chimique** de la substance active = nom de la formule chimique, selon la nomenclature de l'IUPAC (*ex : acide acétyl-salicylique*)
- La **DCI** (Dénomination Commune Internationale) attribuée par l'OMS, sur demande du détenteur des brevets. (*ex : Aspirine*)
- Le **nom de Spécialité** ou **nom commercial** (+++) proposé par le laboratoire pharmaceutique (*ex : Aspegic®*).

NB : nom complet de la spécialité = nom de « fantaisie » + dosage + forme galénique

1 spécialité = 1 nom complet = 1 AMM

Un médicament peut être commercialisé avec plusieurs dosages (*nécessite une AMM pour chaque dosage*), et sous plusieurs présentations (présentation en « vrac » (flacon de x comprimés), ou « unitaire » (blisters)). (+++)

⇒ Classification ATC de l'OMS :

Médicaments classés en groupes et sous-groupes, selon leurs propriétés, dans 5 niveaux différents imbriqués : 1^{er} niveau = organe ou système anatomique, 2^{ème} niveau = classe thérapeutique, 3^{ème} niveau = classe pharmacologique, 4^{ème} niveau = groupe chimique, 5^{ème} niveau = substance chimique.

II. DEVELOPPEMENT DES MEDICAMENTS

1) Phase pré-clinique

Objectif : détermination d'une cible thérapeutique

Pharmacologie expérimentale sur des cellules, des organes isolés in vitro et des animaux

Pharmacocinétique sur au moins 3 espèces animales des 2 sexes

Etudes toxicologiques : toxicité aiguë/chronique, mutagénèse, cancérogénèse, reproduction

2) Phases de développement clinique

Phase	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3
Objectif	Tolérance (toxicité) Caractéristiques pharmacocinétiques chez l'Homme	Relation dose-effets	Efficacité et tolérance
Sujets	Volontaires sains (ou patients) effectifs 20 à 50	Petits groupes de patients homogènes	Grands effectifs (représentatif de patients à traiter)
Méthode	- Administrations uniques et répétées, en doses croissantes - Etudes pharmacocinétiques - Identification des métabolites - Différentes voies d'administration	Comparaison de plusieurs doses (3 à 10) sur une durée ~ 2 ans	Gold standard : randomisé double aveugle

3) Obtention AMM

- Procédure centralisée, nationale (ANSM) ou européenne (EMA)

- Repose sur l'évaluation de la **qualité**, l'**efficacité**, et la **sécurité** (+++) → **rapport bénéfice/risque**

- AMM obtenue pour une spécialité pharmaceutique, avec un dosage et une présentation, accompagné du RCP (12 rubriques) et de la notice d'utilisation. Cas particulier : ATU et médicament générique (conditions cf Ronéo)

4) Phase 4 : bon usage du médicament, effets indésirables rares (phase de « surveillance »)

5) Remboursement et coût du médicament :

Remboursement	Prix
. Commission de transparence (HAS) évalue le SMR (+++) . AM / Sécu fixe le taux de remboursement (SMR : insuff. 0%, faible 15%, modéré 30%, important 65%, ALD 100%)	Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) s'appuie sur l' ASMR (1 à 5) pour fixer le prix avec l'entrepreneur.

Dépenses totales de médicaments en France par an : **38,8 milliards d'euros** (TTC)

Montants remboursés par l'Assurance Maladie : 27,1 milliards d'euros.

Concernant l'AP-HP le budget pour les médicaments est de 1Md d'euros

III. PRESCRIPION (médecin) ET DELIVRANCE (pharmacien) DU MEDICAMENT

PMO	PMF (+++) (<i>automédication</i>)	Prescription Restreinte
Contient une substance active inscrite par l'ANSM sur la liste des substances vénéneuses → Liste I, II (de l'ANSM) stupéfiants (de l'OMS)	- Liste de médicaments « officinaux » selon Ministère de la santé : Achat en pharmacie sans ordonnance, ni remboursement, ni conseils - Achat sur internet : non garanti	Réservée à l'usage hospitalier, à prescription initiale hospitalière, à prescription restreinte à certains médecins spécialistes, rétrocession hospitalière.

Délivrance en pharmacie de ville (officine) -> médicaments à PMO et PMF

Délivrance en pharmacie hospitalière (PUI) -> patients hospitalisés ou en ambulatoire (rétrocession)

PARTIE 2 –METHODE D’ETUDE ET DE SELECTION *La plus importante à retenir selon le prof*

I. MECANISMES D’ACTION DES MEDICAMENTS

5 types de mécanismes d’action (+++) (ceci est un résumé du tableau de la ronéo, je vous conseille de l’apprendre en entier sur la ronéo car le prof a bien développé cette partie)

1) Usage substitutif : Remplacement d’une substance nécessaire à l’organisme	- Défaut de synthèse - Défaut physiologique de synthèse - Défaut d’apport
2) Interaction avec le métabolisme d’une substance endogène	- Blocage ou stimulation de la synthèse ou dégradation de la substance
3) Interaction avec les cibles des substances endogènes	- Médicaments agonistes et antagonistes des substances endogènes, dont les cibles sont des récepteurs
4) Interaction avec les canaux membranaires ou des systèmes protéiques de transport ionique ou moléculaire transmembranaire	- Inhibition de certains systèmes de transports - Blocage de canaux ioniques
5) Interaction avec des agents pathogènes : bactéries, virus, parasite, champignon	- Inhibition de la synthèse d’un constituant des agents pathogènes indispensable à leur développement et survie - Action sur les cibles spécifiques de ces agents pathogènes

II. CARACTERISTIQUES PHARMACODYNAMIQUES PRE-CLINIQUES D’UN NOUVEAU MEDICAMENT

1) Etude de la **liaison Ligand-Récepteur** : permet l’étude de l’**affinité d’une substance** pour son site d’action

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

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

Méthode de saturation :

- on travaille sur des préparations de membranes contenant les récepteurs et des ligands (marqués) ajoutés.
- **Kd** : concentration du ligand donnant 50% d’occupation des R. Dans ce cas $(R) = (RL) \leftrightarrow (L) = Kd$

Intérêt : **permet de déterminer le profil pharmacologique d’une substance, et de comparer plusieurs substances : laquelle possède la plus forte affinité ? (celle qui se fixe à la plus faible concentration) laquelle est la plus sélective ? (celle qui se fixe le mieux à un R spécifique).**

2) Réalisation de **courbes Dose-Effet**, permet :

- de modéliser le profil pharmacologique d’une molécule d’intérêt
- l’étude qualitative et quantitative de l’effet pharmacologique

Relation dose - concentration - effet

$E = \frac{\alpha E_{max} \cdot c^{\gamma}}{c^{\gamma} + CE_{50}^{\gamma}}$

Courbe hyperbolique du modèle d’effet Emax :

- **CE50** : reflet de la **puissance** de la molécule
- **Emax** : reflet de l’**efficacité** de la molécule

Lien entre Kd et CE50 (+++)

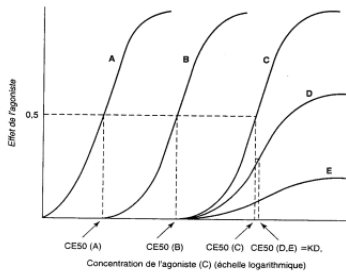
- **Kd** : Constante de dissociation = concentration du ligand donnant 50% d’occupation des récepteurs
- **CE50** : concentration du ligand qui donne 50% de l’effet max.

Kd > CE50 (relation significative pour un agoniste **entier**, c’est l’inverse pour les antagonistes)

Comparaison d'Agonistes :

- à l'aide de courbes dose-effet
- Permet de comparer l'efficacité et la puissance de différentes molécules

Puissance d'un agoniste : définie par sa CE50 (ou DE 50)



Types d'Agonistes :

- Agoniste entier : effet ago = effet molécule endogène
- Agoniste partiel : effet ago < effet molécule endogène

Comparaison d'agonistes (q° type) :

- 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.

Types d'antagonistes (= 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)

- Antagoniste compétitif (+++) : se lie sur le même site que le médiateur endogène.
- Antagoniste non compétitif : se lie sur un autre site du récepteur.

3) Sélectivité de la molécule pour un Récepteur (+++)

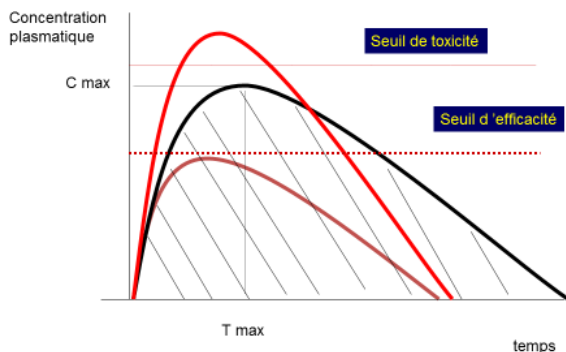
- Sélectivité de liaison : affinité plus élevée (Kd plus faible) pour le récepteur en question qu'un autre.
- Sélectivité d'effet : induit un effet donné à une dose ou concentration plus faible (CE50), que les autres effets engendrés par cette même substance après stimulation d'autres R. \! elle disparaît si ↗ des doses.

4) Variabilité de la réponse pharmacodynamique

Interindividuelle	Intra-individuelle (+++)
L'efficacité (amplitude) et la Puissance (CE50) de la relation dose-effet d'une substance vont donc varier d'un individu à l'autre.	Pour un individu, d'un jour à l'autre, les effets pharmacologiques d'une substance varient, <u>indépendamment</u> de la dose (selon son état physiologique/pathologique)

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

- par des régulations neuro-hormonales à l'échelle de l'organisme,
- par modification de la sensibilité des récepteurs : désensibilisation *down regulation* (agoniste), hypersensibilisation *up regulation* (antagoniste)



Marge thérapeutique :

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.