

Bases Moléculaires et tissulaires des traitements

Introduction sur le médicament Définitions, classification, principes de pharmacodynamie et mécanismes

Professeur Philippe Lechat

Pharmacologie – Université Paris-Diderot

Département de la Recherche Clinique et du Développement de l'APHP

Hôpital St Louis

Enseignants de pharmacologie

Université Paris-Diderot

Hôpitaux : Bichat-Beaujon-Lariboisière-St Louis-

Fernand-Vidal- Robert Debré

Pr Evelyne Jacqz-Aigrain, Pr Fabien Calvo

Pr Jean-Jacques Kiladjian, Pr Philippe Lechat

Dr Heriberto Bruzzoni, Dr Samia Mourah, Dr Florencia Kaguelidou

evelyne.jacqzaigrain@gmail.com

Introduction sur le médicament

Plan

1. Définitions utiles : médicaments, génériques, dénomination etc...
2. Classes de médicaments et classifications
3. Développement des médicaments
4. Prise en charge par l'assurance maladie et détermination du prix des médicaments
5. Conditions de prescription et délivrance des médicaments
6. Mécanismes d'action des médicaments

Définitions

- **Pharmacologie:** science des effets et du devenir des l' organisme des médicaments
 - ≠ pharmacie: fabrication et dispensation des médicaments
- **Pharmacodynamie:** actions du médicament sur l' organisme
- **Pharmacocinétique:** actions de l' organisme sur le médicament (ADME)
- Pharmacologie expérimentale / clinique, Pharmacovigilance
- Pharmacoépidémiologie
- Pharmacoéconomie
- Pharmacogénétique

Produits de santé

Sans finalité médicale
= Cosmétiques

Avec finalité médicale

- Dispositifs médicaux
- Biocides
- Médicaments
 - Usage vétérinaire
 - Usage Humain

Médicaments

- par présentation
- par fonction

Nécessité d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) avant commercialisation

- délivrée par une autorité compétente
- ANSM ou Agence Européenne du médicament / Commission Européenne

Définition du médicament

Défini par le code de santé publique Article L.5111-1

- « On entend par médicament toute substance ou composition **présentée** comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que 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, immunologique ou métabolique »

Définition du médicament

= **Par Présentation :**

= Un produit est un médicament lorsqu'il est décrit ou recommandé expressément comme possédant des propriétés curatives et préventives (sans qu'il soit besoin de rechercher si le produit les possède vraiment)

Ex :

- Un produit revendiquant de calmer la douleur (quelle que soit sa composition)

= **Par fonction**

= Substances administrées à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical, ou en vue de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions organiques ayant des effets thérapeutiques reconnus (= possède des propriétés pharmacologiques)

EX : - Aspirine : Inhibitrice de la synthèse de prostaglandines intervenant dans les mécanismes de l'inflammation et de la douleur

Médicaments : définition / limites

- Ne sont pas des médicaments :
 - Cosmétiques
 - Produits de tatouage
 - Biocides (désinfectants des surfaces)
 - Compléments alimentaires
 - Dispositifs médicaux (sans médicaments associés)
 - Produits avec statuts particuliers
 - Produits sanguins labiles (sang, plaquettes, plasma sauf plasma SD)
 - Produits thérapeutiques annexes

Implications de l'attribution du statut de médicament pour un produit ou une substance

- Un médicament pour être commercialisé et utilisé doit avoir une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par une autorité compétente nationale ou européenne
- = soumission d'un dossier d'AMM à une autorité compétente (agence nationale ou européenne)
- = Mise sur le marché sous la responsabilité du « titulaire de l'AMM » et sous la surveillance des « autorités compétentes » (ANSM/EMA)
- = Soumis à conditions de prescription et délivrance

Autorisation de mise sur le marché (AMM) pour un médicament

= balance bénéfice risque favorable dans une indication donnée visant une population définie de patients avec des conditions d'administration et de délivrance bien déterminées

Corollaire = Balance bénéfice / risque non garantie hors de ces conditions...

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)

Composition du médicament

= substance(s) active(s) + excipients

- Substance(s) active(s):
 - Composant (élément) du médicament qui possède l' effet pharmacologique
 - Origine végétale ou animale
 - Origine chimique ou biologique (cultures cellulaires, plantes, animaux, biotechnologie ou génie génétique)
 - 1 ou plusieurs substances actives possibles
 - On parle de fraction thérapeutique 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 différents sels)
- Excipients:
 - Donnent au médicament: forme utilisable, consistance, stabilité, stérilité, conservation, goût, couleur
 - Amidon, sucre, gélatine, graisse, huile, eau, alcool

Médicaments génériques

- 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)**, la même forme pharmaceutique et dont la **bioéquivalence** (= devenir dans l'organisme de la fraction thérapeutique de la substance active) avec la spécialité de référence (médicament princeps) est démontrée par les études de biodisponibilité appropriées.
- Les excipients, la forme, la couleur des comprimés/gélules peuvent être différents

Médicament biologique

- Médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite
- 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 par rapport à un médicament biologique de référence (princeps) et de même forme pharmaceutique mais qui ne remplit pas les conditions d'une spécialité de générique :
- Car « minimales » différences liées à la variabilité de la matière première et aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données pré-cliniques et cliniques supplémentaires pour établir une équivalence thérapeutique

Formes galéniques des médicaments

- Solides: comprimés, dragées, capsules, poudres, suppositoires, gélules
- Semi-solides: pommades, pâtes, crèmes, gels
- Liquides: teintures, perfusions, gouttes, solutions en ampoules, sirops, sprays
- Gazeuses: inhalations

Dénominations et présentation des médicaments

- On distingue trois dénominations :

1/ Le Nom chimique de la substance active qui correspond à la formule chimique de la substance active : acide acetyl salicylique

Nomenclature de l'IUPAC : International Union of Pure and applied Chemistry nomenclature

2/ La dénomination commune internationale (DCI) de la substance active (ou de sa fraction thérapeutique pour les sels) attribuée par l'OMS (sur demande du détenteur des brevets) : aspirine, ipilimumab, amoxicilline, clopidogrel

Dénominations et présentation des médicaments

- On distingue trois dénominations :

3/ Le Nom de **spécialité** (= nom commercial):

Aspegic[®], Kardegic[®],...(proposé par le laboratoire pharmaceutique), Clamoxyl[®], Yervoy[®], Plavix[®]

Le nom complet de spécialité comporte un nom de « fantaisie», le dosage et la forme galénique

- ex = Aspegic[®] 500mg cp, Clamoxyl[®] 500 mg cp, Yervoy[®] 5mg/ml Solution à diluer, Plavix[®] 75 mg comprimé pelliculé
- Une spécialité = un nom complet = une AMM (autorisation de mise sur le marché)
- **Plusieurs présentations possibles d'une même spécialité** (donc pour une même AMM) = par ex nombres différents de comprimés par boîtes (boîtes de 8 cps, boîte de 16 cps etc...) = 1 code CIP / présentation
- Présentation en « vrac » (flacon de x comprimés) ou unitaire (blisters)

Classes de médicaments et classifications

- Différentes classes thérapeutiques:
 - antalgiques, anti-inflammatoire, oncologie, cardiologie et angiologie, dermatologie...
- A l'intérieur, plusieurs classes pharmacologiques:
 - ex. pour les anti-infectieux: antibiotiques, anti-parasitaires, anti-viraux, anti-fongiques, antiseptiques

Classification ATC de l'OMS (Anatomique Thérapeutique Chimique)

Les médicaments sont divisés en plusieurs groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent et selon leurs propriétés :

- chimiques,
- pharmacologiques,
- thérapeutiques.

Les médicaments sont classés en groupes dans 5 niveaux différents.

1er niveau de classification selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent : 14 groupes

- A : Appareil digestif et métabolisme
- B : Sang et organes hématopoïétiques
- C : Système Cardio-vasculaire
- D : Dermatologie
- G : Système Génito-urinaire et hormones sexuelles
- H : Préparations systémiques hormonales à l'exception des hormones sexuelles et de l'insuline
- J : Anti-infectieux à usage systémique
- L : Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs
- M : Système musculo-squelettique
- N : Système nerveux
- P : Produits antiparasitaires, insecticides et révulsifs
- R : Système respiratoire
- S : Organes sensoriels
- V : Divers

Classification ATC

- Chaque groupe du 1er niveau est subdivisé au 2^{ème} Niveau en sous-groupes **thérapeutiques**.
- Chaque groupe du 2ème niveau est subdivisé au 3^{ème} Niveau en sous-groupes **pharmacologiques**.
- Chaque groupe du 3ème niveau est subdivisé au 4^{ème} niveau en **groupes chimiques**.
- Chaque groupe du 4ème niveau est subdivisé au 5^{ème} niveau en **substances chimiques**.

Modes de classification ATC pour les médicaments en dermatologie

D – Dermatologie

D01- Antifongiques en dermatologie

D01A – Antifongiques pour administration topique (cutanée)

D01AC – Dérivés imidazolés

D01AC15 - Fluconazole

Immunosuppresseurs et maladies rhumatismales inflammatoires

L ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS

L04 IMMUNOSUPPRESSANTS

L04A IMMUNOSUPPRESSANTS

L04AB Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
L04AB01	etanercept	7	mg	P	
L04AB02	infliximab	3.75	mg	P	
L04AB03	afelimomab				
L04AB04	adalimumab	2.9	mg	P	
L04AB05	certolizumab pegol	14	mg	P	
L04AB06	golimumab	1.66	mg	P	

L ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS

L04 IMMUNOSUPPRESSANTS

L04A IMMUNOSUPPRESSANTS

L04AD Calcineurin inhibitors

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
L04AD01	ciclosporin	0.25	g	O	
		0.25	g	P	
L04AD02	tacrolimus	5	mg	O	
		5	mg	P	
L04AD03	voclosporin				

L ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS

L04 IMMUNOSUPPRESSANTS

L04A IMMUNOSUPPRESSANTS

L04AC Interleukin inhibitors

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
L04AC01	daclizumab	0.35	g	P	course dose
L04AC02	basiliximab	40	mg	P	course dose
L04AC03	anakinra	0.1	g	P	
L04AC04	rilonacept	23	mg	P	
L04AC05	ustekinumab	0.54	mg	P	
L04AC06	mepolizumab				
L04AC07	tocilizumab	20	mg	P	
L04AC08	canakinumab	2.7	mg	P	
L04AC09	briakinumab				
L04AC10	secukinumab				

L ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS

L04 IMMUNOSUPPRESSANTS

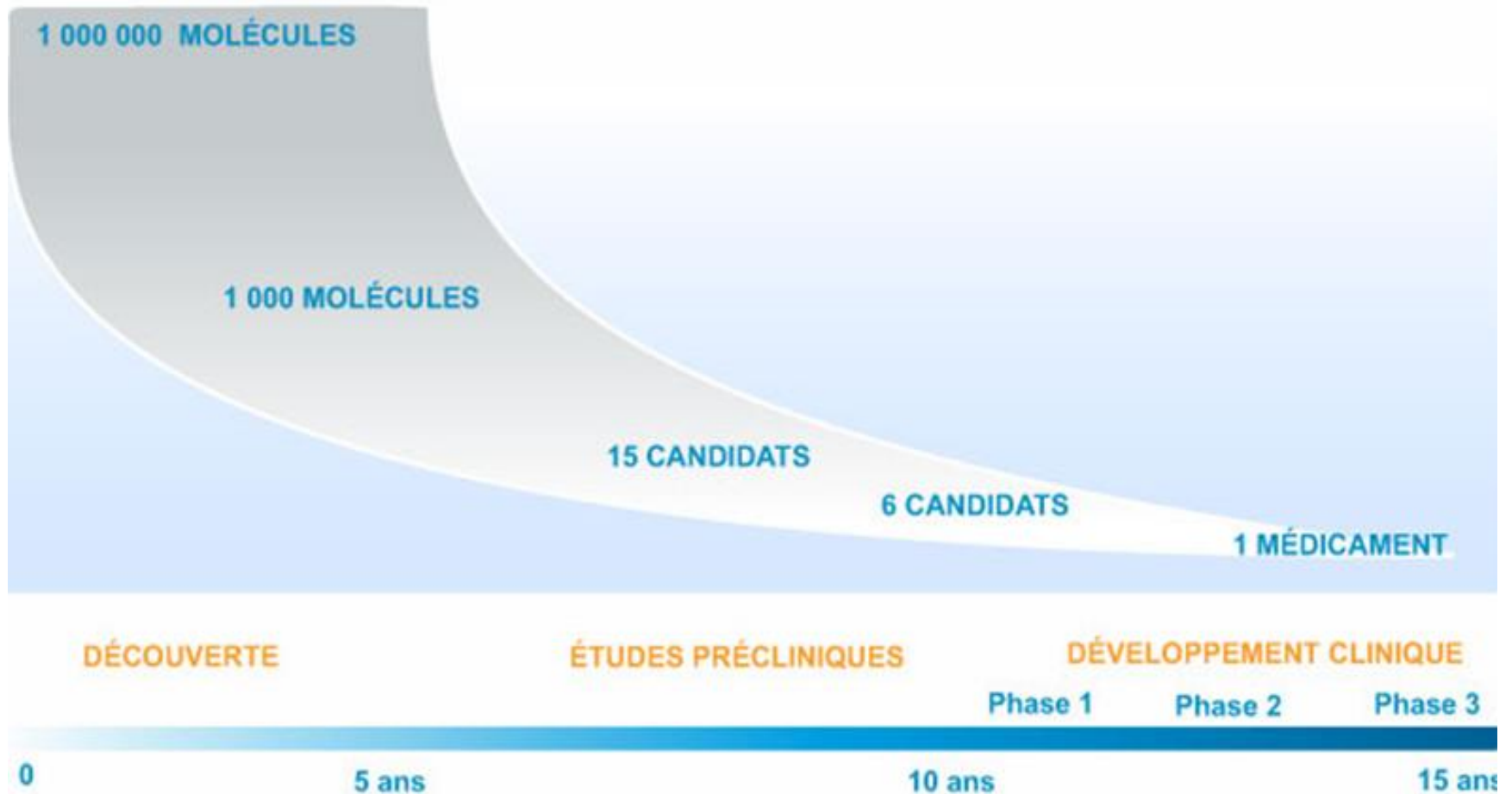
L04A IMMUNOSUPPRESSANTS

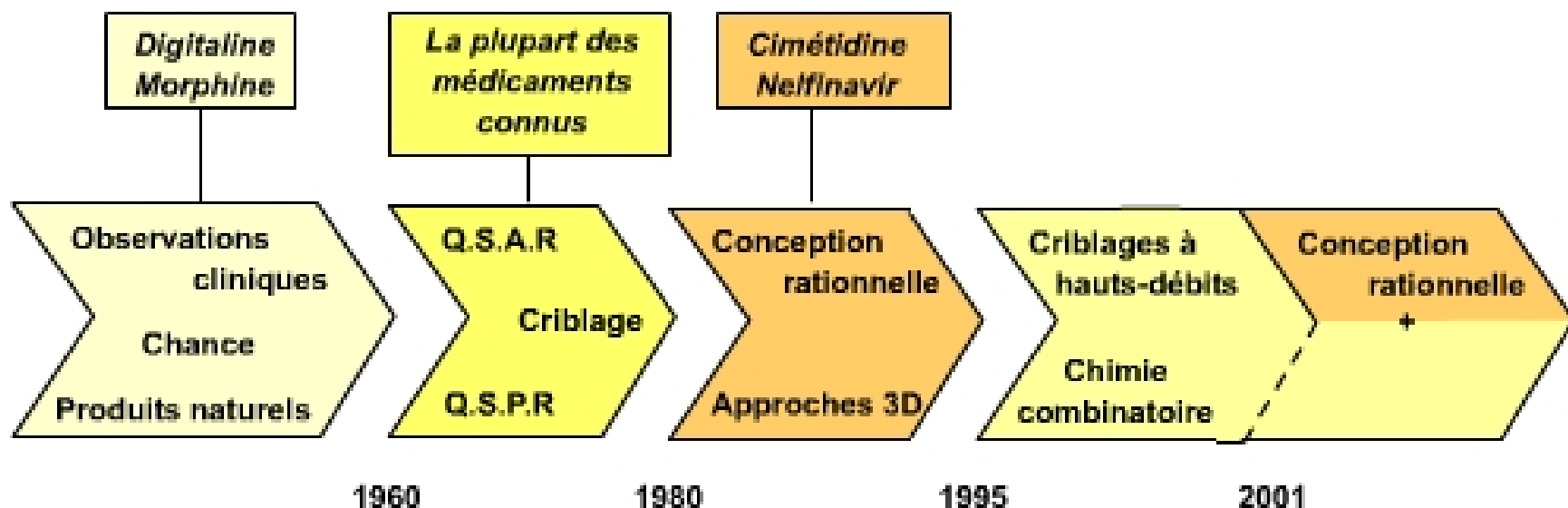
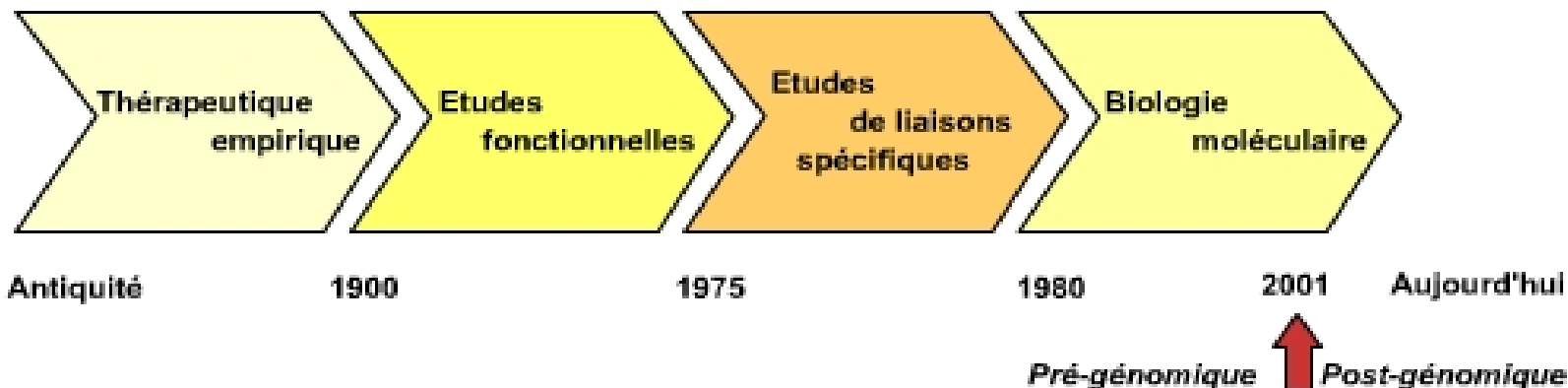
L04AX Other immunosuppressants

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
L04AX01	azathioprine	0.15	g	O	
		0.15	g	P	
L04AX02	thalidomide	0.1	g	O	
L04AX03	methotrexate	2.5	mg	O	
L04AX04	lenalidomide	10	mg	O	
L04AX05	pirfenidone	2.4	g	O	
L04AX06	pomalidomide				

Développement des médicaments

Durée du développement





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

Développement du médicament

- Dossier préclinique
- Essais de phase I: tolérance (en termes de toxicité)
- Essais de phase II: relation dose – effet
- Essais de phase III: démonstration d'efficacité



AMM: autorisation de mise sur le marché

- Etudes de phase IV: évaluation post- AMM

Développement du médicament: Pharmacologie préclinique

- Détermination d'une cible (récepteur, enzymes)
- Screening par binding
- Pharmacologie expérimentale sur cellules, organes isolés (*in vitro*) et animaux
- Pharmacocinétique (3 espèces)
- Toxicologie:
 - Aigue, chronique
 - Mutagénèse (génotoxicité)
 - Cancérogénèse
 - Fonctions de reproduction



Brevet de composition ou d' utilisation

Développement du médicament: Phase I

= premières administrations chez l'homme

- Objectifs:
 - Déterminer l'ordre des grandeurs des doses tolérées
 - Déterminer les caractéristiques pharmacocinétiques chez l'homme
- Sujets:
 - Sujets sains volontaires
 - Patients (dans les cas où la substance testée ne peut pas être administrée chez le sujet sain)

Développement du médicament: Phase I

- Réalisées sur des petits effectifs de sujets volontaires sains (\approx 20-50)
- Administrations uniques (doses croissantes) et répétées
- Etudes pharmacocinétiques
- Identification des métabolites
- Etudes des voies d'administration

Développement du médicament: Phase II

= administration chez des patients

- Objectifs:
 - Etablir la relation dose-effet du produit sur un petit nombre de patients (intérêt thérapeutique)
 - Déterminer les paramètres pharmacocinétiques chez les patients
- Méthodologie:
 - Comparaisons de plusieurs doses (3 à 10 doses)
 - Petits groupes de patients homogènes
- Durée \approx 2 ans, bien déterminer les doses actives choisies

Développement du médicament: Phase III

= « essais thérapeutiques »

- Démonstration de l'efficacité et de la tolérance du produit dans les conditions d'utilisation les plus larges
- Effectifs grands, représentatifs des patients à traiter
- **Gold standard** : essai randomisé en double aveugle, Comparant le médicament au placebo ou au traitement de référence

Demande d' AMM

- Procédure européenne (EMA) ou centralisée, nationale (ANSM)
- Qualité pharmaceutique, efficacité, sécurité
- L' AMM est obtenue pour une spécialité pharmaceutique (avec un dosage et une présentation):
 - Indications thérapeutiques
 - Modalités d' administration (doses, rythme d' administration, durée du traitement, ...)
 - Précautions d' emploi
 - Contre-indications
 - Effets indésirables



Résumé des caractéristiques du produit (RCP)
Notice d' utilisation

Analyse du dossier d'AMM d'un médicament

- **Qualité** : Origine et nature des matières premières, procédés de synthèses et de fabrication, impuretés, stérilité, stabilité du produit fini, sécurité virale des produits biologiques etc...
- **Efficacité** : Basée sur les résultats des études expérimentales pre-cliniques (propriétés pharmacodynamiques) et des essais cliniques
- **Sécurité** : Données expérimentales (pre-cliniques: génotoxicité, carcinogénicité, reprotoxicité etc...) et données cliniques (effets indésirables)
- **Conclusions sur l'évaluation du rapport bénéfice / risque (Résultats et incertitudes)**

Développement du médicament: phase IV

= Surveillance post -AMM

- Evaluation du bénéfice thérapeutique en situation d'utilisation du médicament à grande échelle
 - Qualité de vie, morbi-mortalité
 - Comparaisons avec d'autres substances
 - Associations à d'autres médicaments
 - Études chez certaines populations
 - Recherche d'autres indications
- Evaluation du bon usage du médicament
- Evaluation des effets indésirables rares +++

Cas particuliers

- Autorisation temporaire d' utilisation (**ATU**)
 - pathologies graves ou rares,
 - en l' absence d' alternative thérapeutique (médicament ou autre) appropriée et disponible en France,
 - et lorsque le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé positif.
 - ATU nominative/ de cohorte

- Médicaments **génériques**
 - spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs et la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence
 - Pas d' études pharmaco-toxico-cliniques (que bioéquivalence)
 - Nom de la DCI avec la marque ou nom du fabricant

Prise en charge (remboursement) par l'Assurance-Maladie et Prix des médicaments

- **Commission de transparence (HAS)**

- Evaluation du service médical rendu (SMR insuffisant, minime, modéré, important) = amplitude du bénéfice thérapeutique = indicateur de prise en charge par l'AM
- Taux de remboursement par la sécurité sociale
(0%, 15%, 30%, 65%)
(100% en ALD = affection de longue durée)
- Evaluation de la position du produit par rapport aux autres / Niveau d'ASMR (1 à 5)
 - ➔ Détermination du prix du médicament par le Comité Economique des Produits de la Santé (**CEPS**)

Données de consommations de médicaments en France en 2016

- Total dépenses de médicaments en France par an = 38,8 milliards d'Euros (TTC)
- Montants remboursés par l'Assurance Maladie = 27,1 milliard d'Euros
- Situation à l'APHP :
 - Budget médicament APHP ≠ 1 Milliard d'Euros dont 250 Millions pour les médicaments de l'Hépatite C (rétrocédés)
 - Dépenses en médicaments dans les GHS = 146 millions d'Euros
 - Dépenses en médicaments hors GHS = 300 Millions Euros
 - ATU (MIGAC) = 10 Millions Euros

**Conditions de prescription par les
médecins
et de délivrance (CPD) par les
pharmaciens**

Modalités de Prescription des médicaments (indiquées dans les conditions de l'AMM)

- Prescription médicale obligatoire (PMO) : Médicaments contenant une substance active inscrite par l'ANSM sur la liste des substances «vénéneuses»
 - 3 listes de médicaments : Liste I, II et liste des stupéfiants (= liste de l'OMS) avec des conditions spécifiques de prescription
- Prescription médicale facultative (PMF)
 - = domaine de l'Automédication :
 - Achat en pharmacie mais délivrance par le pharmacien sans ordonnance médicale (médicaments non remboursés par l'assurance maladie)
 - Médicaments en accès libre en pharmacie (OTC = over the counter) : liste de médicaments dits «officinaux » établie par le ministère de la santé (achat sans forcément conseils du pharmacien) = médicaments vendus en supermarché dans certains pays européens (monopole des pharmacies en France actuellement)
 - Médicaments achetés sur internet : aucune garantie de qualité des produits

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

Médicaments à prescription restreinte

- Réservés à l'usage hospitalier
Prescription et délivrance à l'hôpital (patients hospitalisés)
 - biothérapies, chimiothérapies...
- À prescription initiale hospitalière – renouvellement par tout médecin – médicaments disponibles en pharmacie de ville
 - Alzheimer, médicaments du VIH...
- Prescription médicale restreinte (à certains spécialistes)
- Rétrocession hospitalière par les PUI autorisées (inscription sur une liste de rétrocession par le ministère sur propositions de l'ANSM) : Médicaments dérivés du sang (MDS), médicaments orphelins, anticancéreux injectables, médicaments du VIH et hépatites B et C (double circuit)

Délivrance des médicaments par les pharmacies

- Pharmacies de ville
 - Prescription obligatoire et facultative
 - Médicaments en accès direct

- Pharmacies hospitalières
 - = PUI : Pharmacies à usage intérieur
 - Patients hospitalisés
 - Rétrocession pour les patients en ambulatoire

**Mécanismes d' action des
médicaments → Pharmacodynamie**

Mieux connaître les mécanismes physiopathologiques en cause dans les différentes maladies et les mécanismes d'action des médicaments permet :

- Amélioration des modalités d'administration
- Mieux prévenir la survenue d'effets indésirables
- Ouvrir les voies du développement des nouveaux médicaments

Mécanismes d' action des médicaments et cibles

1. Type substitutif= remplacement d'une substance nécessaire à l'organisme
2. Interaction avec le métabolisme d'une substance endogène
3. Interaction avec les cibles des substances endogènes
4. Interaction avec les canaux membranaires ou des systèmes de transport ionique transmembranaire
5. Interaction avec bactéries, virus, parasites, champignons

1. Type substitutif

- Défaut de synthèse
 - Insuline chez un patient diabétique
 - Dopamine chez un patient parkinsonien
- Défaut d'apport
 - Vitamine D: rachitisme
 - Vitamine B12: anémie de Biermer
- Défaut physiologique de synthèse
 - Œstrogènes après la ménopause...

2. Interaction avec le métabolisme d' une substance endogène

- Blocage ou stimulation de la synthèse ou de la dégradation d' une substance endogène
 - Inhibition de la synthèse d' angiotensine II à partir de l' angiotensine I (= inhibiteurs de l' enzyme de conversion de l' angiotensine, IEC)
 - Inhibition de la synthèse du cholestérol par inhibition de l' HMG-CoA réductase (= statines)
 - Blocage du cycle d' oxydo-réduction de la vitamine K par inhibition de la Vit K réductase (= anticoagulants oraux)

3. Interaction avec les cibles des substances endogènes

- Substance endogène → récepteur membranaire
- Développement des médicaments agonistes et antagonistes
 - Antagonistes des récepteurs H1 (= antihistaminiques) et H2 de l'histamine (=anti sécrétoires gastriques)
 - Agonistes des récepteurs aux enképhalines (= morphiniques)
 - Blocage de la transmission neuromusculaire (= curares)

4. Interaction avec les canaux membranaires ou des systèmes de transport ionique transmembranaire

- Anti-arythmiques et blocage des canaux sodiques ou potassiques
- Inhibition de certains systèmes de transports (protéines permettent le transport des ions et des petites molécules à travers les membranes cellulaires)
 - Inhibition de la H^+/K^+ ATPase (dite pompe à protons) = inhibiteurs de la pompe à protons gastrique (ex. omeprazole)
 - Inhibition de la Na^+/K^+ ATPase (= digoxine)

5. Interaction avec des agents pathogènes

- bactéries, virus, parasites, champignons
- Les médicaments inhibent la synthèse d'un constituant indispensable à leur développement et survie
- En agissant sur des cibles spécifiques de ces agents (récepteurs, enzymes)
 - Inhibition de la synthèse de la membrane bactérienne (= beta-lactamines)
 - Inhibition du cycle de maturation du plasmodium falciparum (= quinine)
 - Inhibition de la transcriptase inverse du virus HIV

Effet pharmacologique ≠ effet thérapeutique

- L'interaction d'un médicament avec son site d'action va entraîner, via des mécanismes de signalisation intracellulaire (*système de transduction*):

effet pharmacologique (cellule, organe isolé, organisme entier)

→ ***effet thérapeutique***

Ex. antiagrégants plaquettaires:

- inhibition in vitro de l'agrégation plaquettaire (*effet pharmacologique*)

- diminution du risque de thrombose et d'embolie artérielle (*effet thérapeutique*)

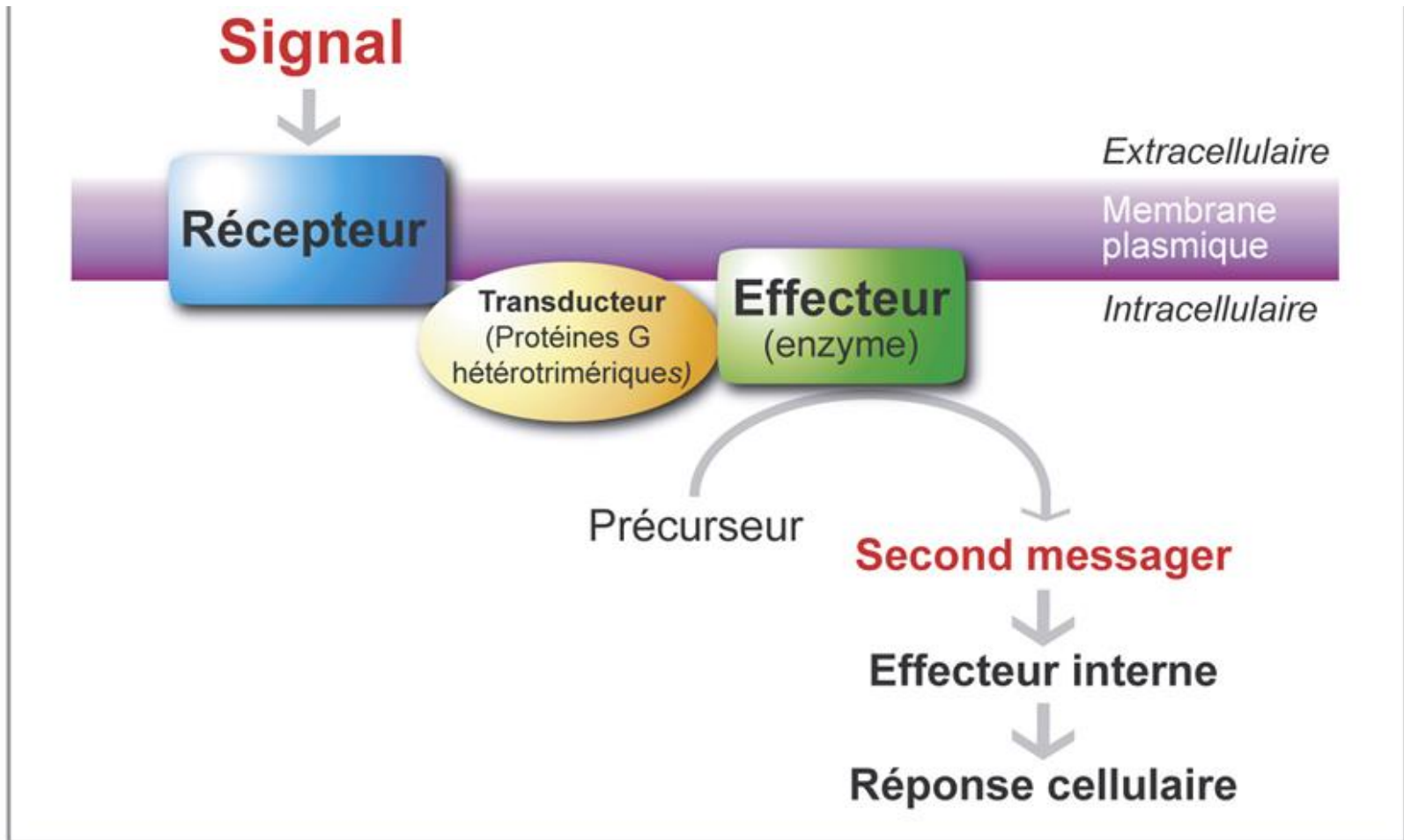
Caractérisation pharmacodynamique préclinique d'un nouveau médicament

- A. Étude de l'affinité de cette substance pour son site d'action (analyse de la liaison ligand – récepteur)
- B. Étude qualitative et quantitative de l'effet pharmacologique (courbe dose – réponse)
- C. Étude de la sélectivité de la molécule
- D. Étude de la relation dose et effet clinique
- E. Variabilité de la réponse pharmacodynamique

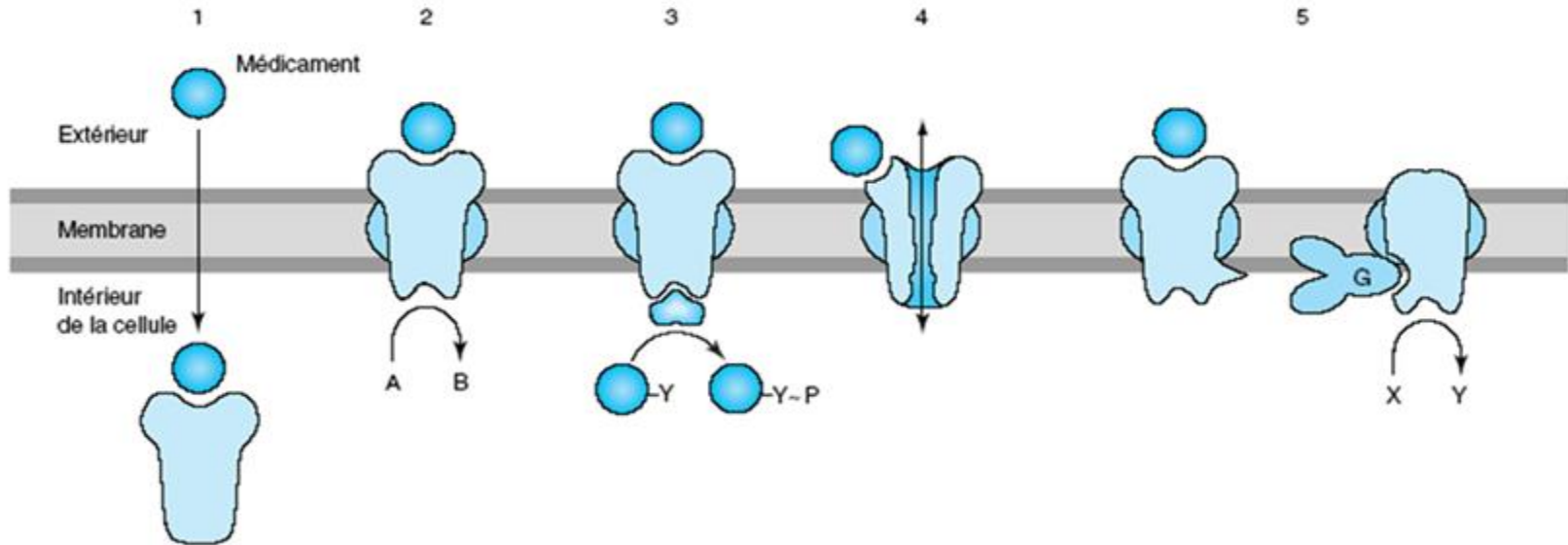
MÉDICAMENT (LIGAND) - RECEPTEURS

COURBE DOSE - REPONSE

Les récepteurs



Les différents types de récepteurs



- Récepteurs intracellulaires
- Récepteurs – enzymes: tyrosine-kinase, guanylyl cyclase
- Récepteurs – canal ionique
- Récepteurs couplés aux protéines G

Données théoriques de la liaison au récepteur

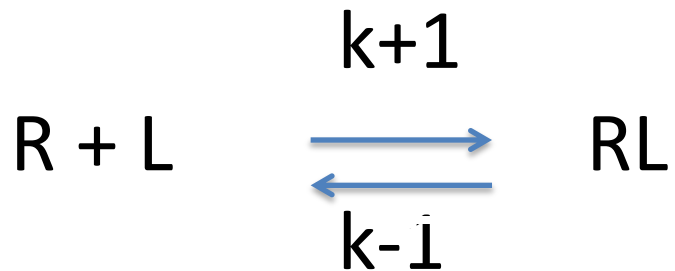
- Liaison spécifique et saturable
- qui déclenche ou bloque un effet biologique
- \neq sites non spécifiques (ex. albumine plasmatique)

- Liaison réversible selon modèle de la loi d'action de masse ou liaison irréversible

Méthodes de liaison (Binding)

Méthodes de saturation

Préparation de membranes :
Quantité fixe de membrane, ligand (marqué) ajouté



L = ligand R = récepteur libre

RL = complexe ligand- récepteur

k_{+1} = constance de vitesse d'association,

k_{-1} = constance de vitesse de dissociation

Méthodes de liaison (Binding) , Méthodes de saturation

A l'équilibre : les quantités formées et dissociées par unité de temps sont égales (loi d'action de masse)

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

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

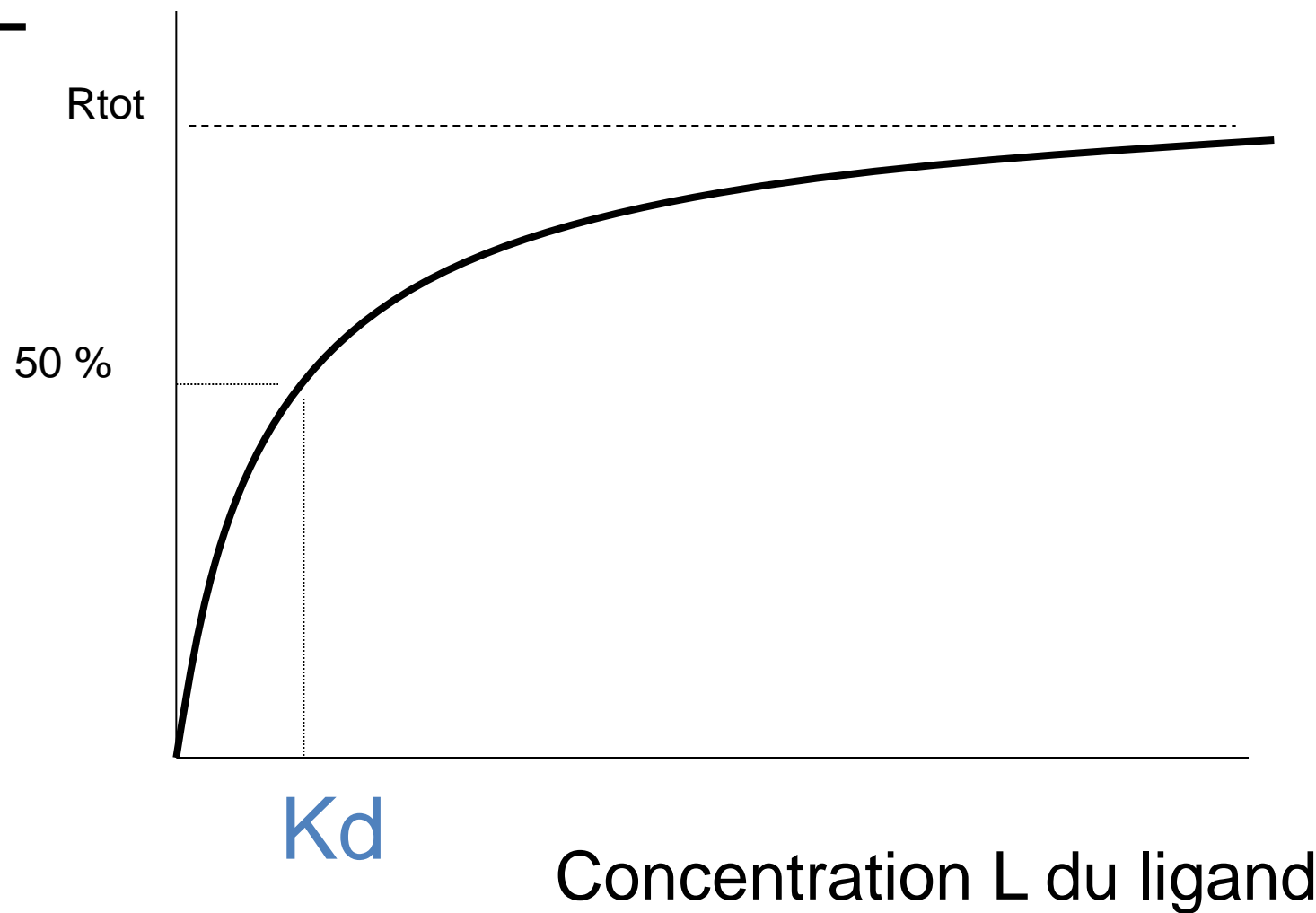
En effet dans ce cas $(R) = (RL) \Rightarrow (L) = K_d$

$1 / K_d$ = affinité du récepteur pour un ligand

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

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

RL



Occupation des récepteurs

RL / Rtot

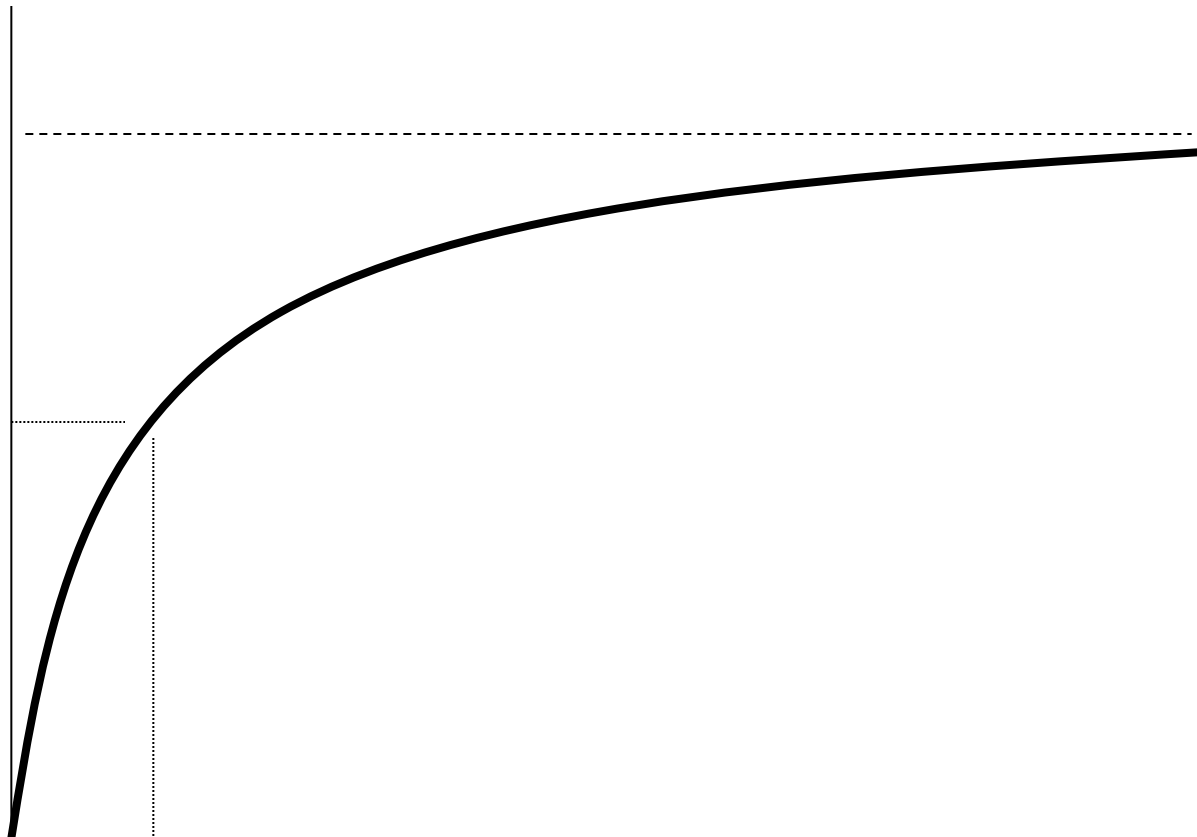
$$RL/R_{tot} = \frac{L}{K_d + L}$$

100 %

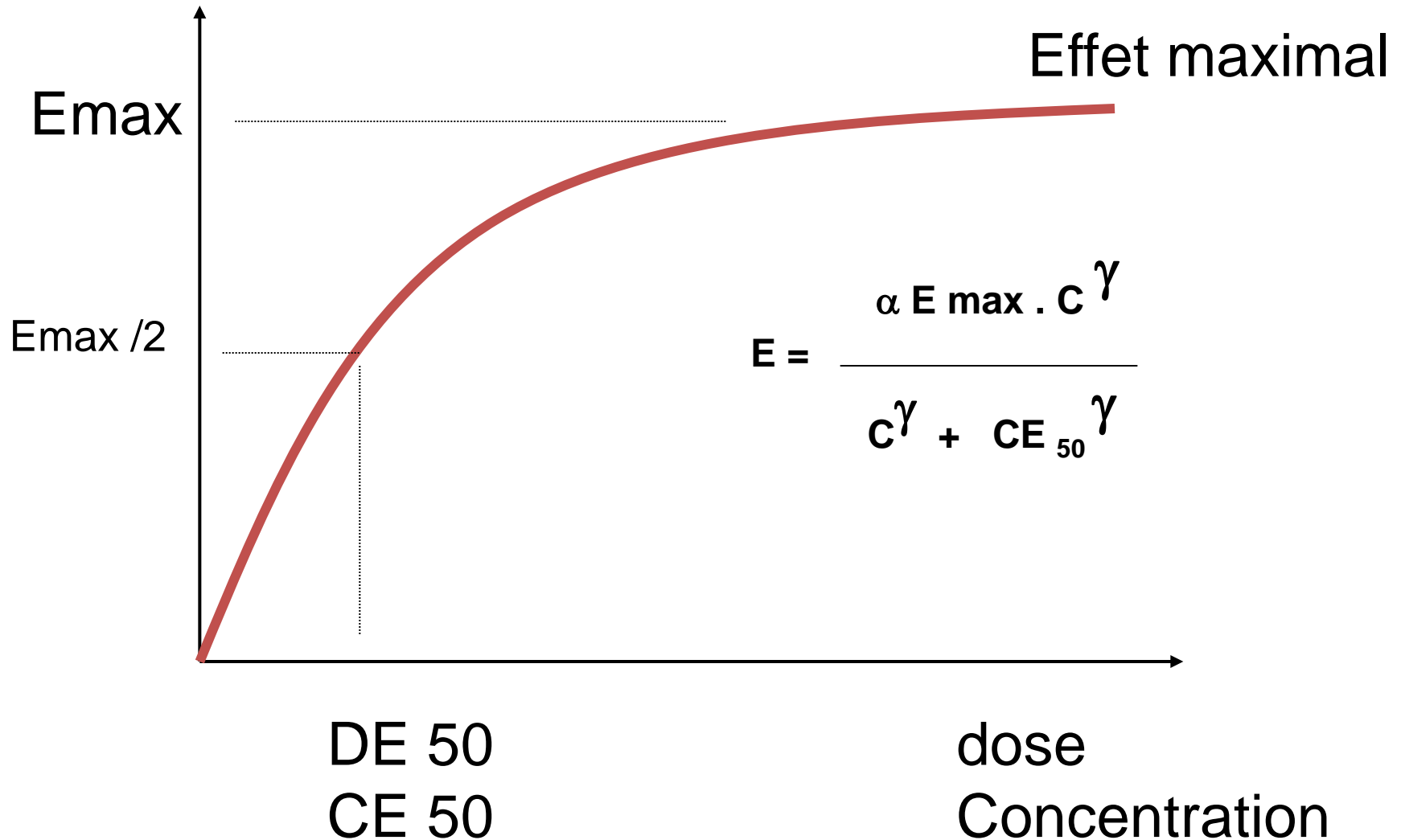
50 %

K_d

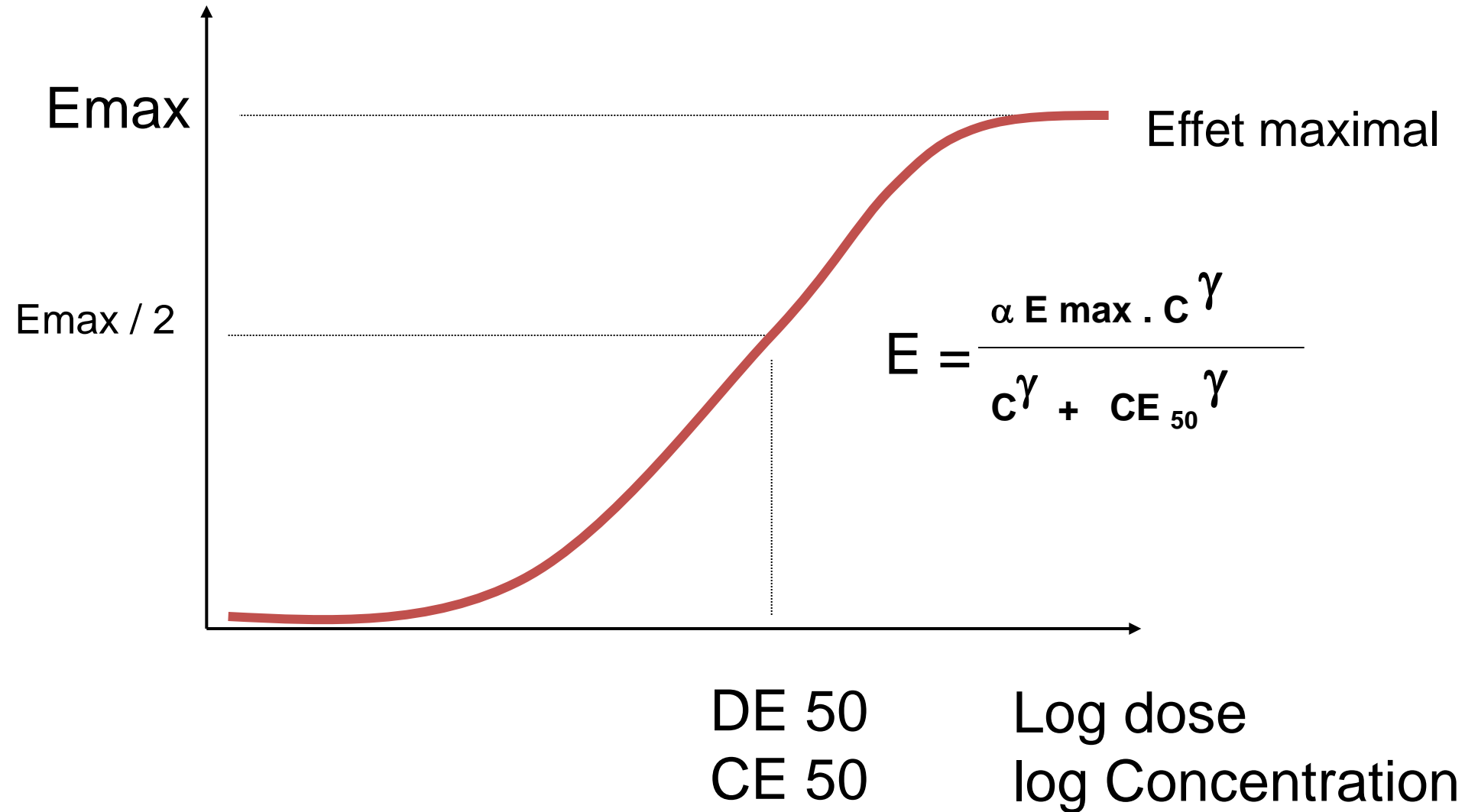
Concentration L du ligand



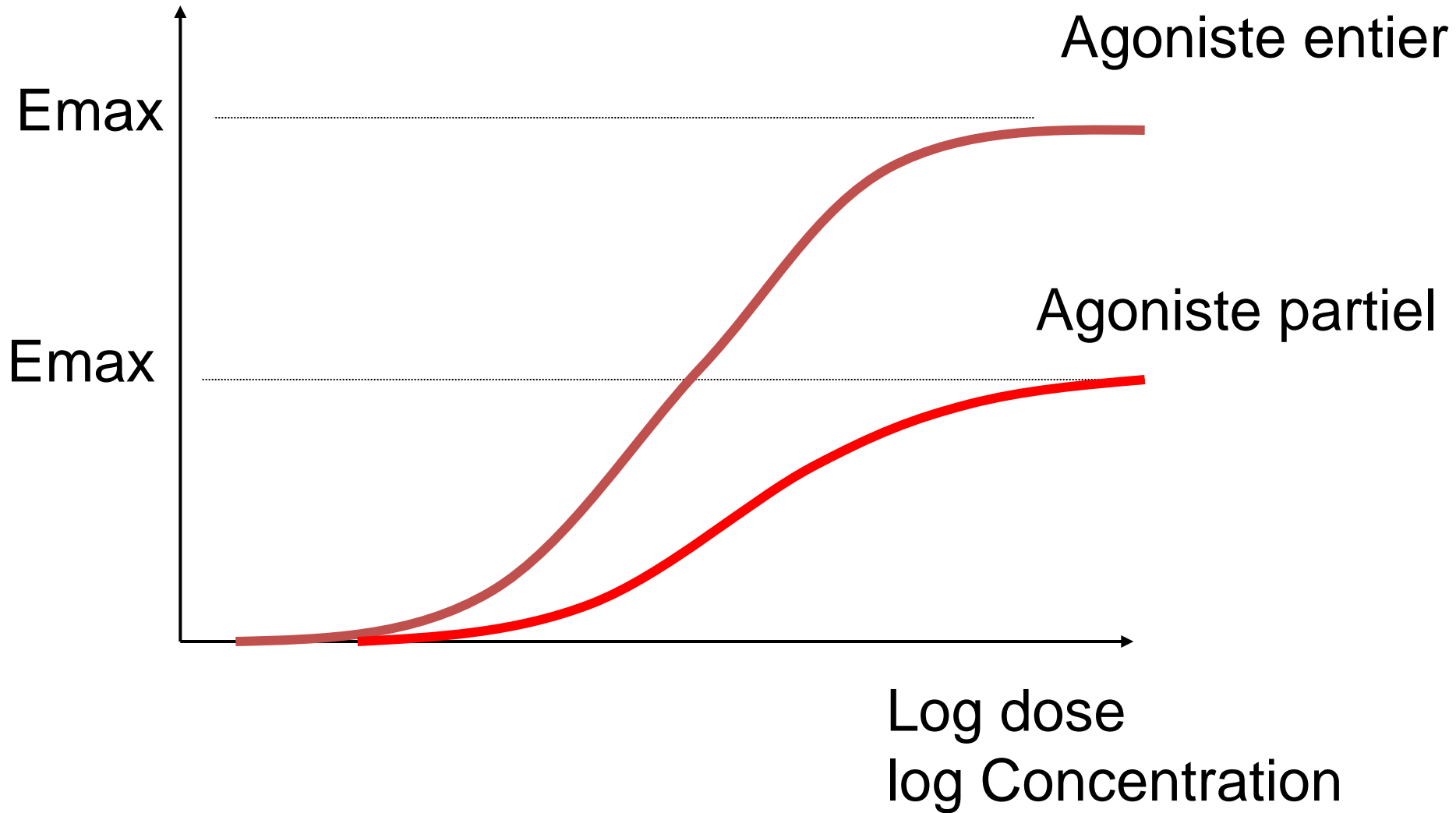
Relation dose - concentration - effet



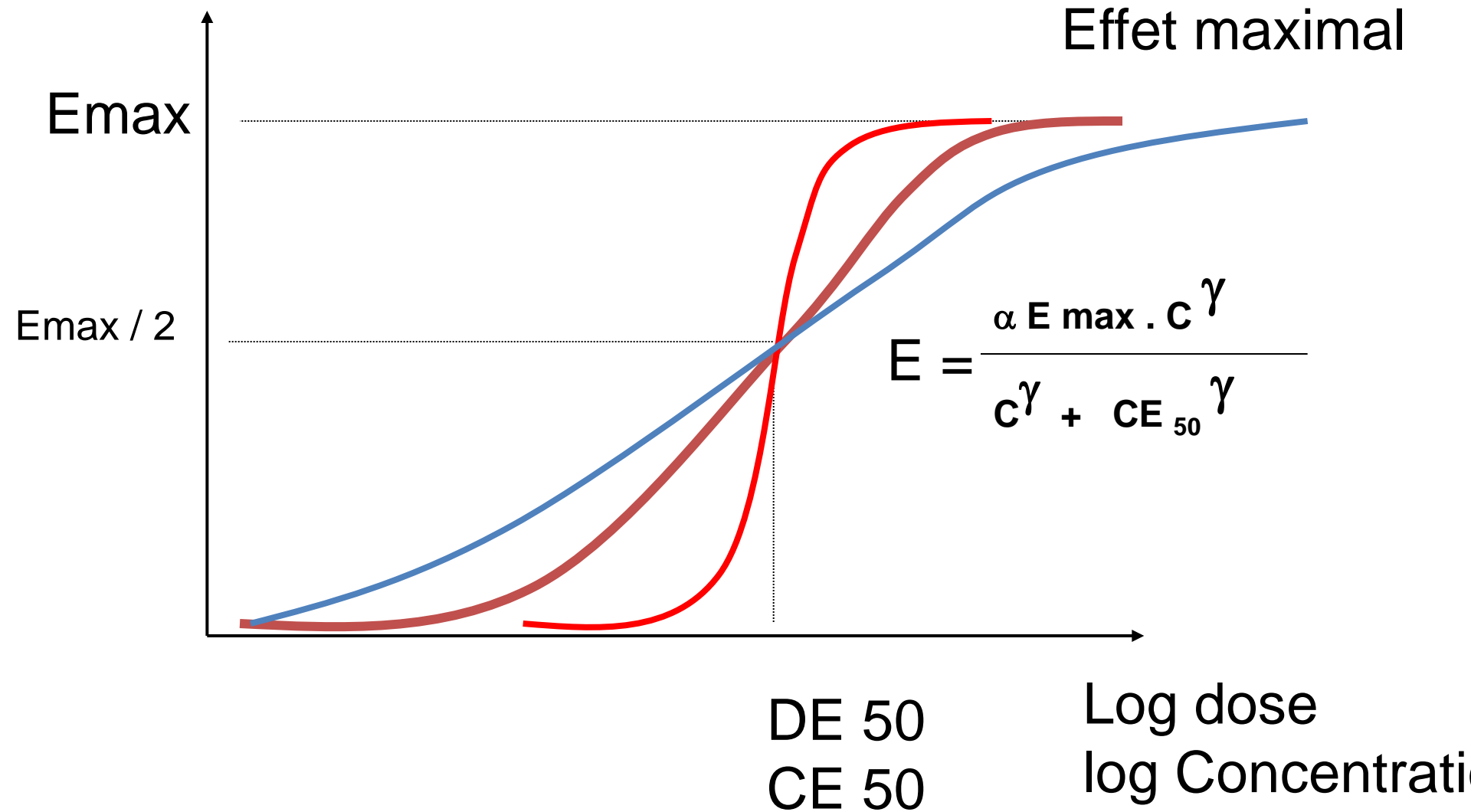
Relation dose - concentration - effet



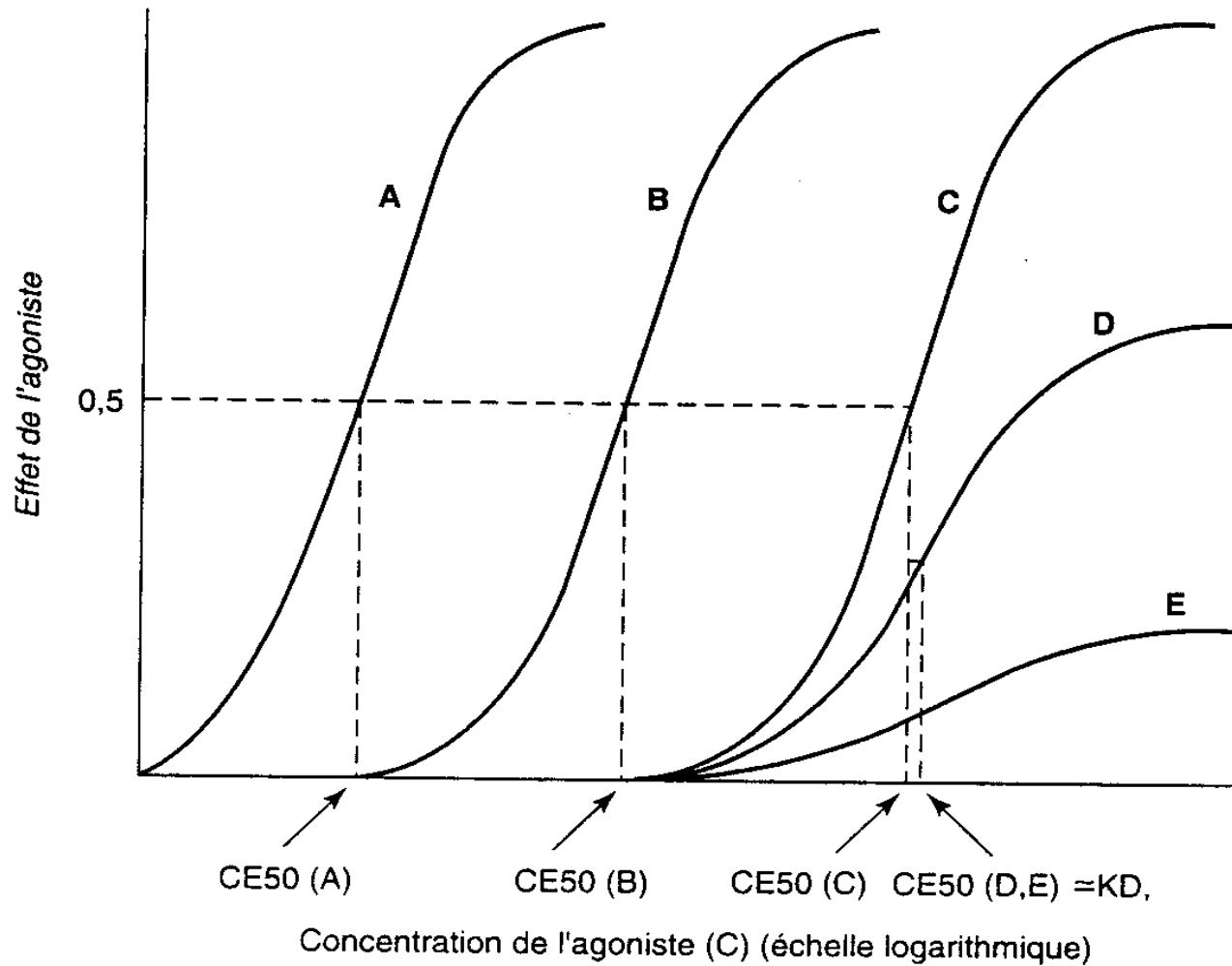
Agoniste entier / agoniste partiel

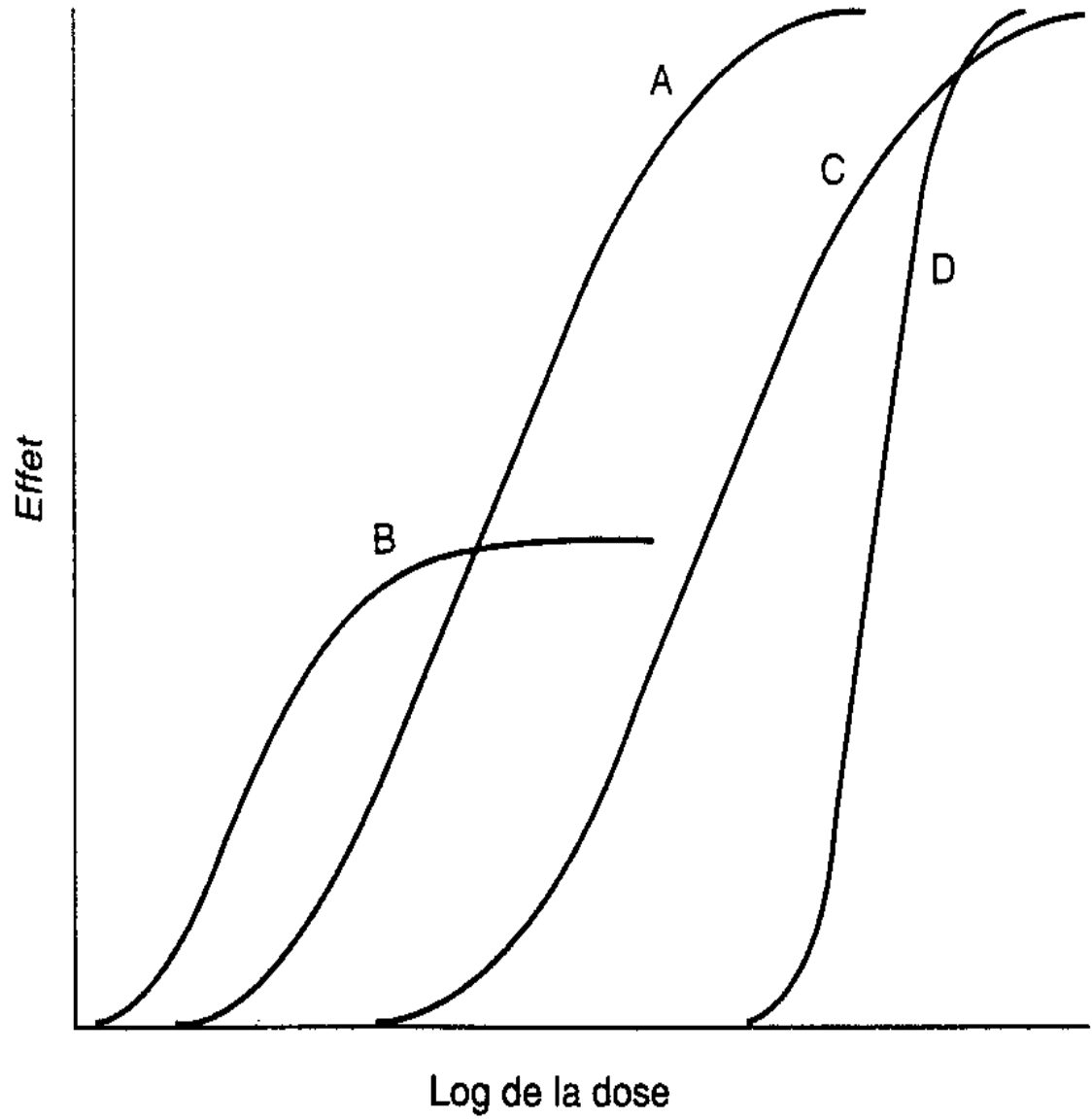


Relation dose - concentration - effet

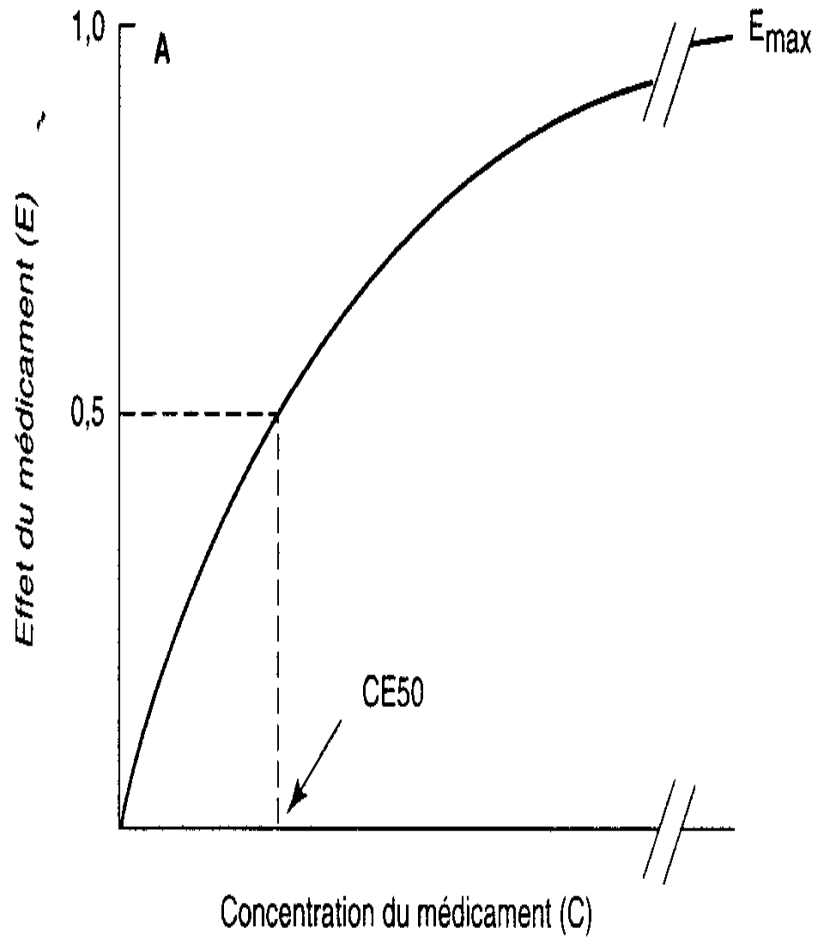


Puissance d'un agoniste : définie par sa CE 50 (ou DE 50)

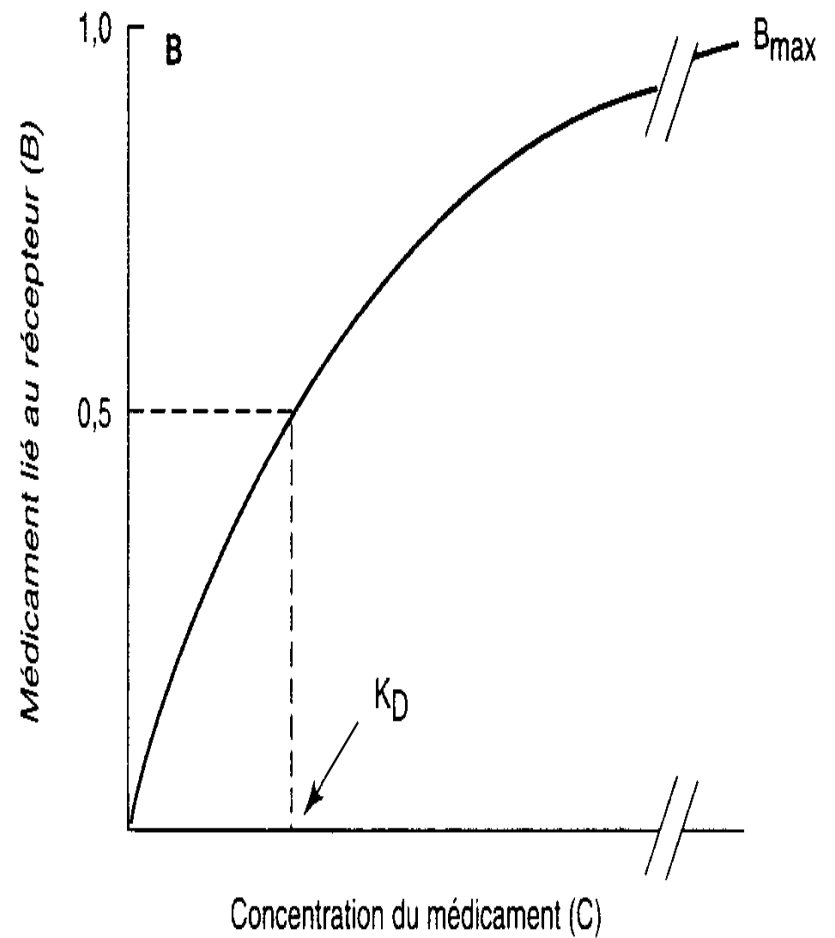




Effet

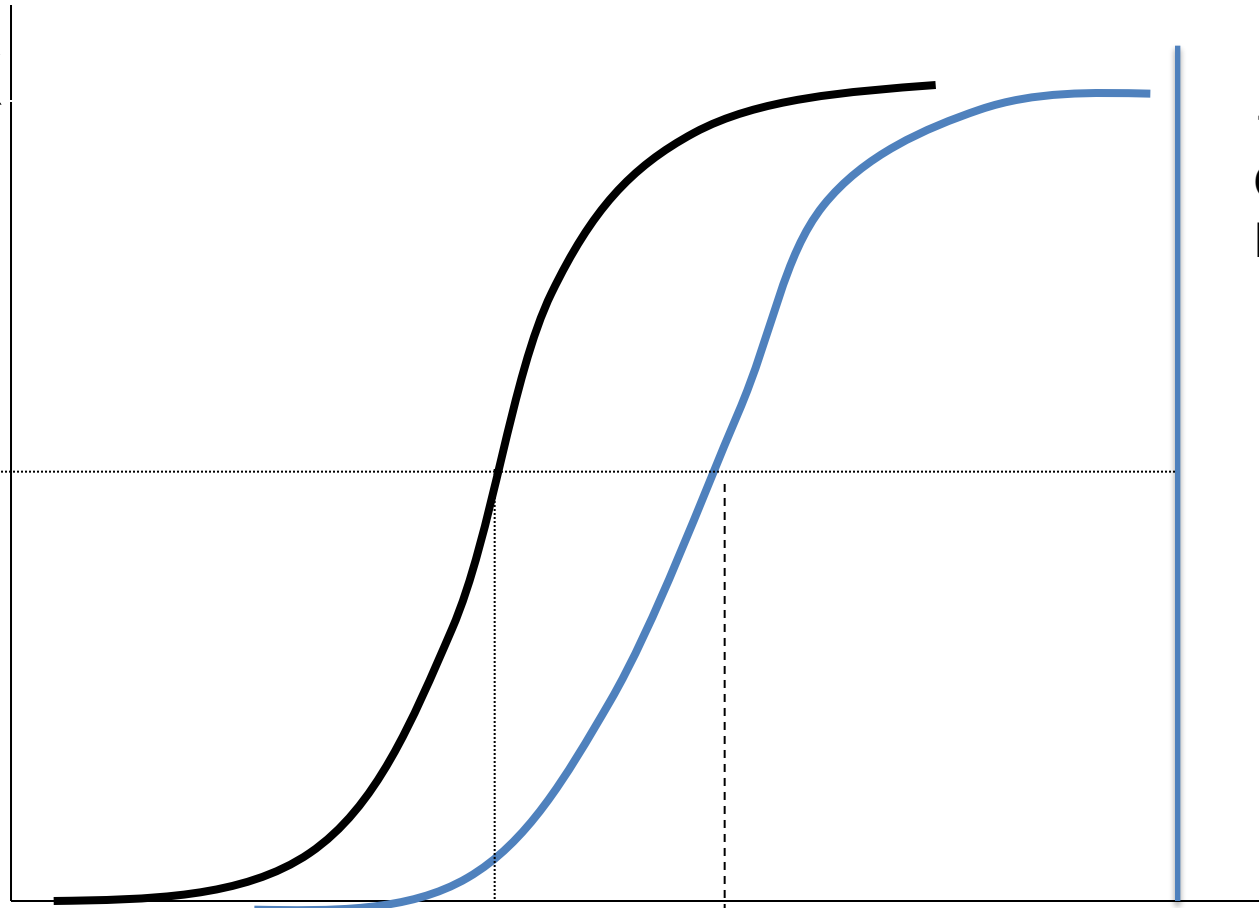


% Occupation des récepteurs



100 %
E_{max}

% occupation
des récepteurs



100%
Occupation
Des récepteurs

CE 50 Kd

Log Agoniste

Amplification de la réponse

lors de la fixation de l'agoniste :

- couplage à plusieurs effecteurs
- seconds messagers
- protéines kinases



Pour un agoniste entier :

$CE_{50} < K_d$

Pour un agoniste faible :

CE_{50} proche du K_d

Antagoniste

= substance qui se lie à un récepteur spécifique sans provoquer d'effet mais qui peut ainsi bloquer l'action du médiateur endogène en s'opposant à la liaison du médiateur 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
- Pas d'effet propre alors pour étudier l'effet de l'antagoniste il faut faire des courbes dose-réponse de l'agoniste avec des concentrations croissantes d'antagoniste

Antagonisme compétitif

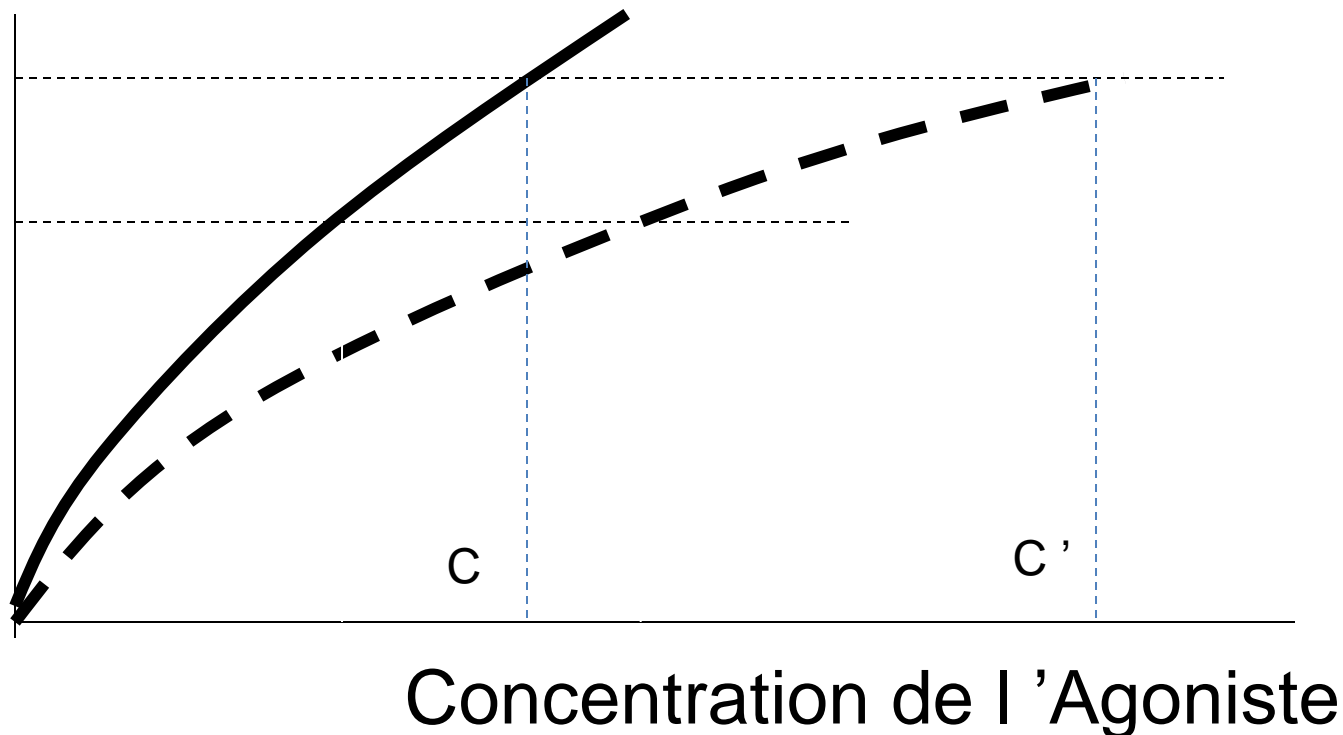
I = concentration de l'inhibiteur (antagoniste)

K_i = K_d de l'antagoniste

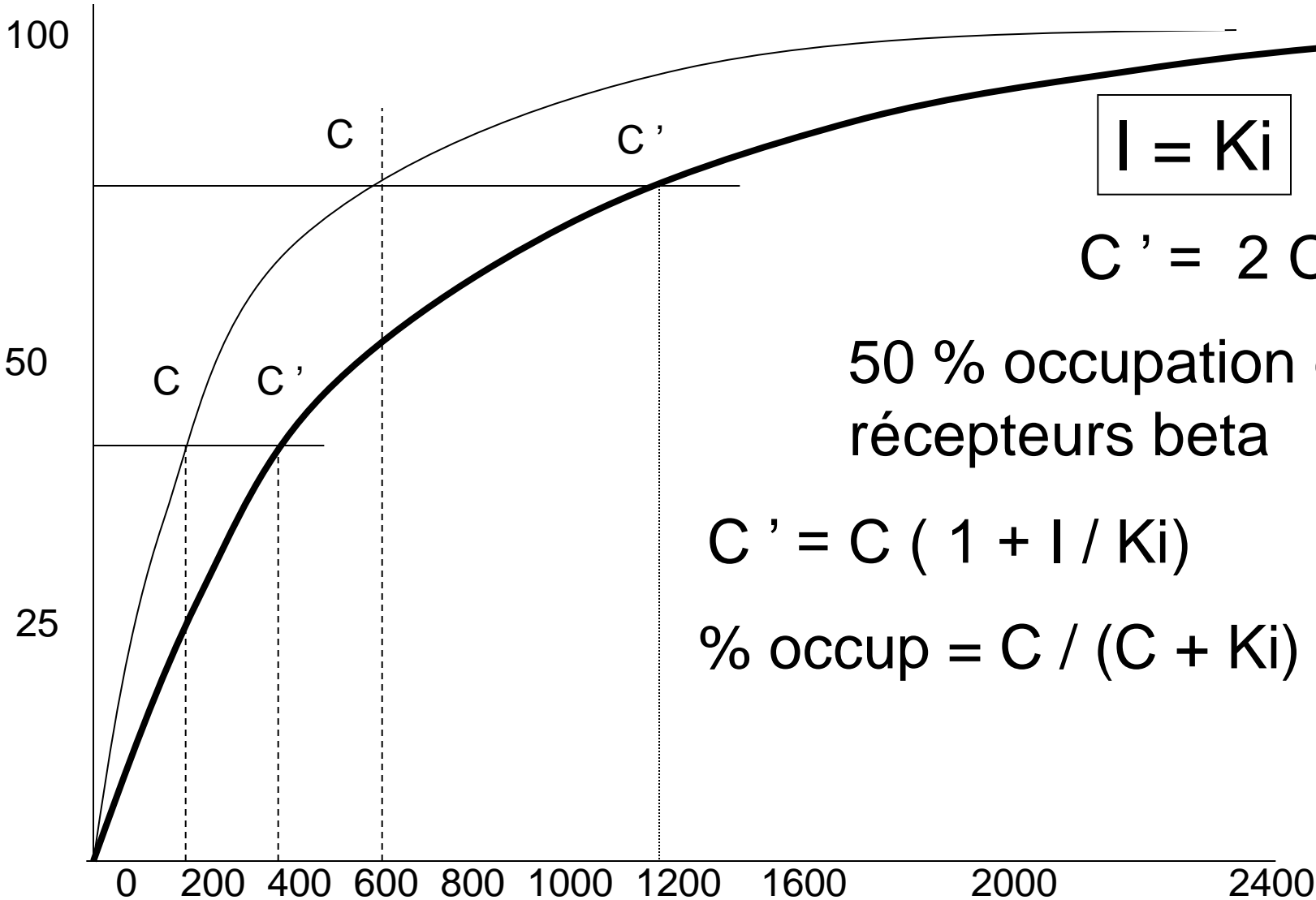
$$C' = C (1 + I / K_i)$$

Occupation des récepteurs

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

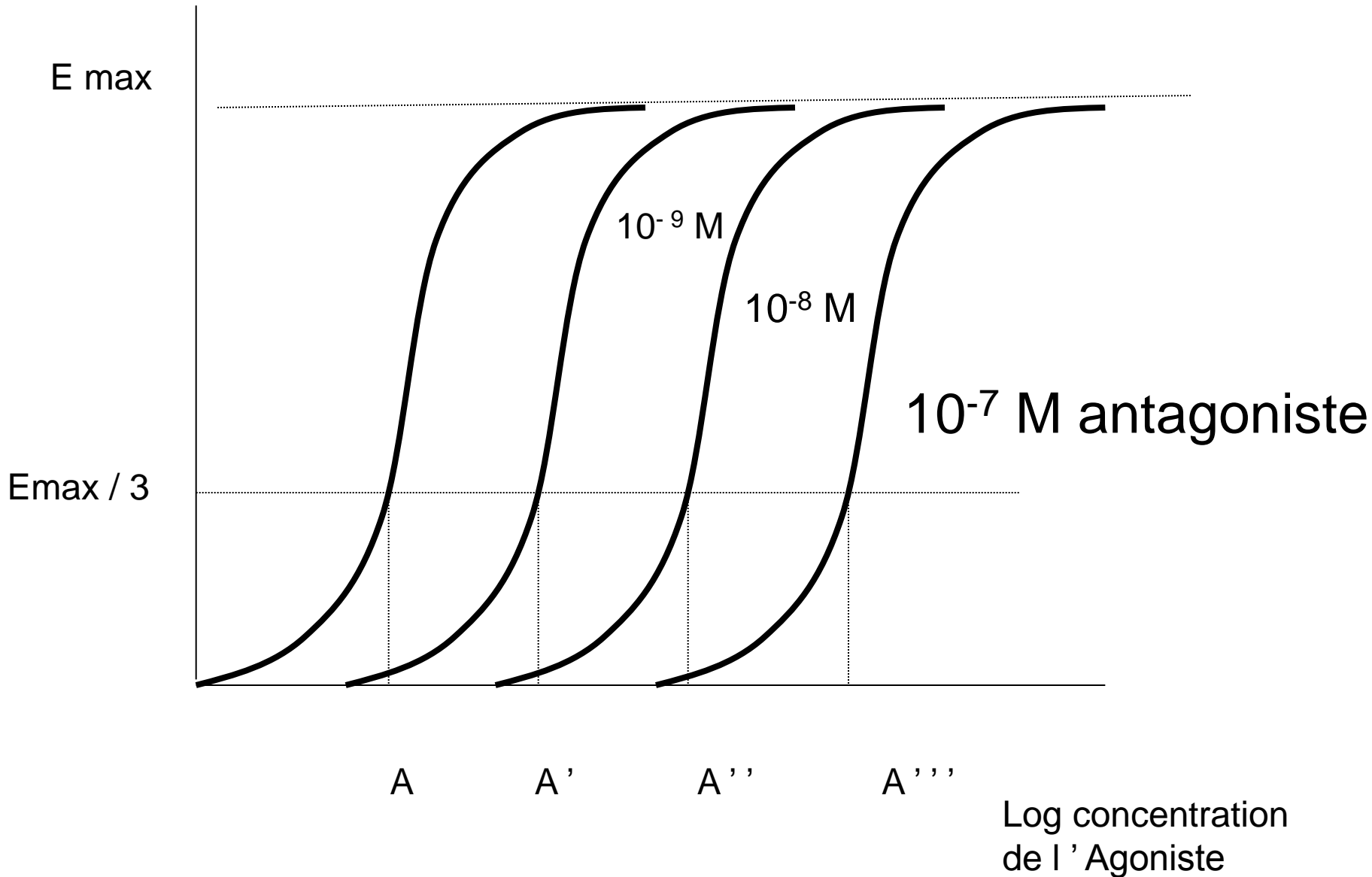


Effet (ou % de E max)



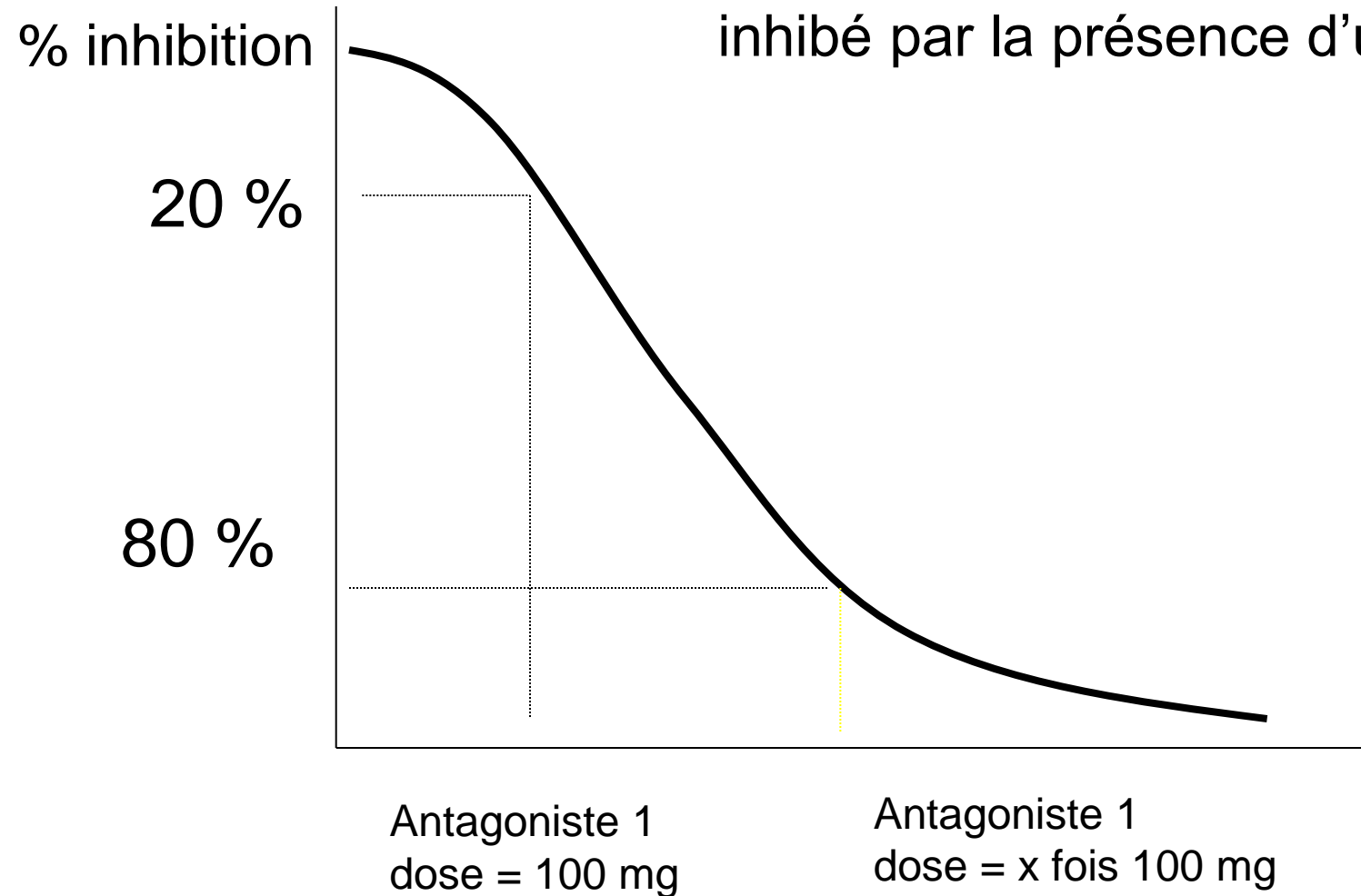
Noradrénaline pg /ml

Déplacement de la courbe concentration - effet d'un agoniste par des concentrations croissantes d'un antagoniste compétitif



Etude des antagonistes

Effet induit par un agoniste
inhibé par la présence d'un antagoniste



Détermination de la puissance d'un antagoniste:

= son K_i

On utilise le pA_2 = cologarithme de la concentration de l'antagoniste qui rend nécessaire le doublement des doses de l'agoniste pour obtenir le même niveau d'effet (en % de l'effet maximal)

Ex : Antagoniste 1 : $pA_2 = 7$ ($K_i = 10^{-7}$ M)
Antagoniste 2 : $pA_2 = 9$ ($K_i = 10^{-9}$ M)

Remarques :

- Pour un antagoniste on ne peut donc pas déterminer de CE_{50} mais on peut déterminer son Kd ($pA2 = pKd$)
- Mais on peut déterminer une CI_{50} pour un effet donné

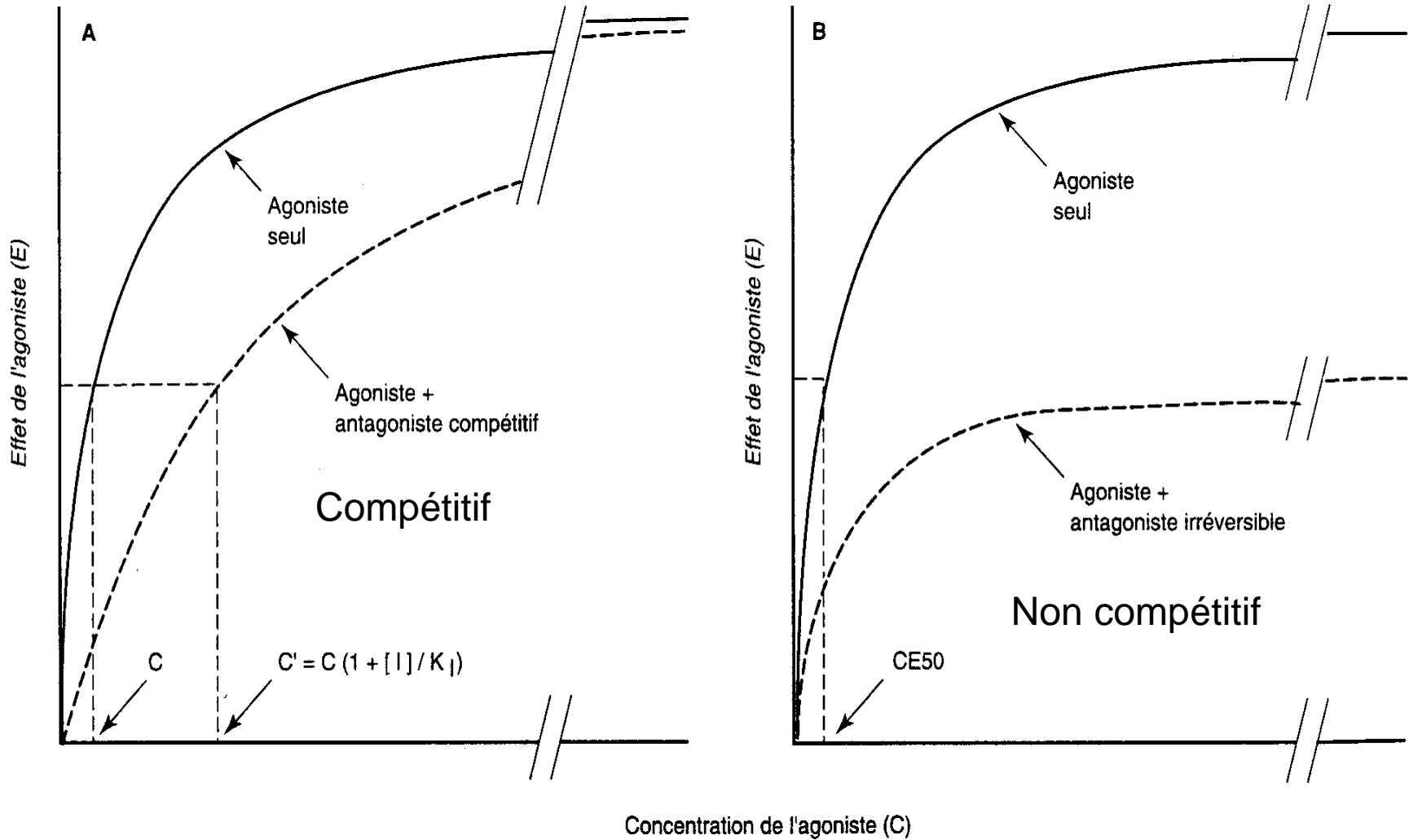
Généralement $CI_{50} > Kd$

En effet : Il est nécessaire d'occuper un pourcentage important de récepteurs pour bloquer l'effet induit par un agoniste

(Rappel : Pour un agoniste : $Kd > CE_{50}$)

Déplacement des courbes concentration - effet d'un agoniste par des concentrations croissantes d'un antagoniste

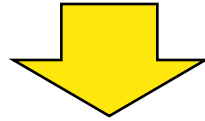
Antagonisme compétitif / non compétitif



C. 2 autres types d'antagonistes

- Antagonisme fonctionnel ou physiologique
 - 2 agonistes se fixent sur des récepteurs distincts et exercent des effets opposés
 - hormones glucocorticoïdes : \uparrow° de la glycémie
 - insuline : \downarrow° de la glycémie
- Antagonisme chimique
 - Interaction chimique de l'agoniste avec l'antagoniste indépendamment de toute interaction avec le récepteur
 - Protamine se fixe sur l'héparine

Antagoniste compétitif



Effet thérapeutique



Dépend du niveau de blocage des effets de l'agoniste endogène au cours du temps

Exemple : * 100 % de blocage en permanence

*** oscillation entre 50 et 100 %**

Notion de sélectivité d'un ligand

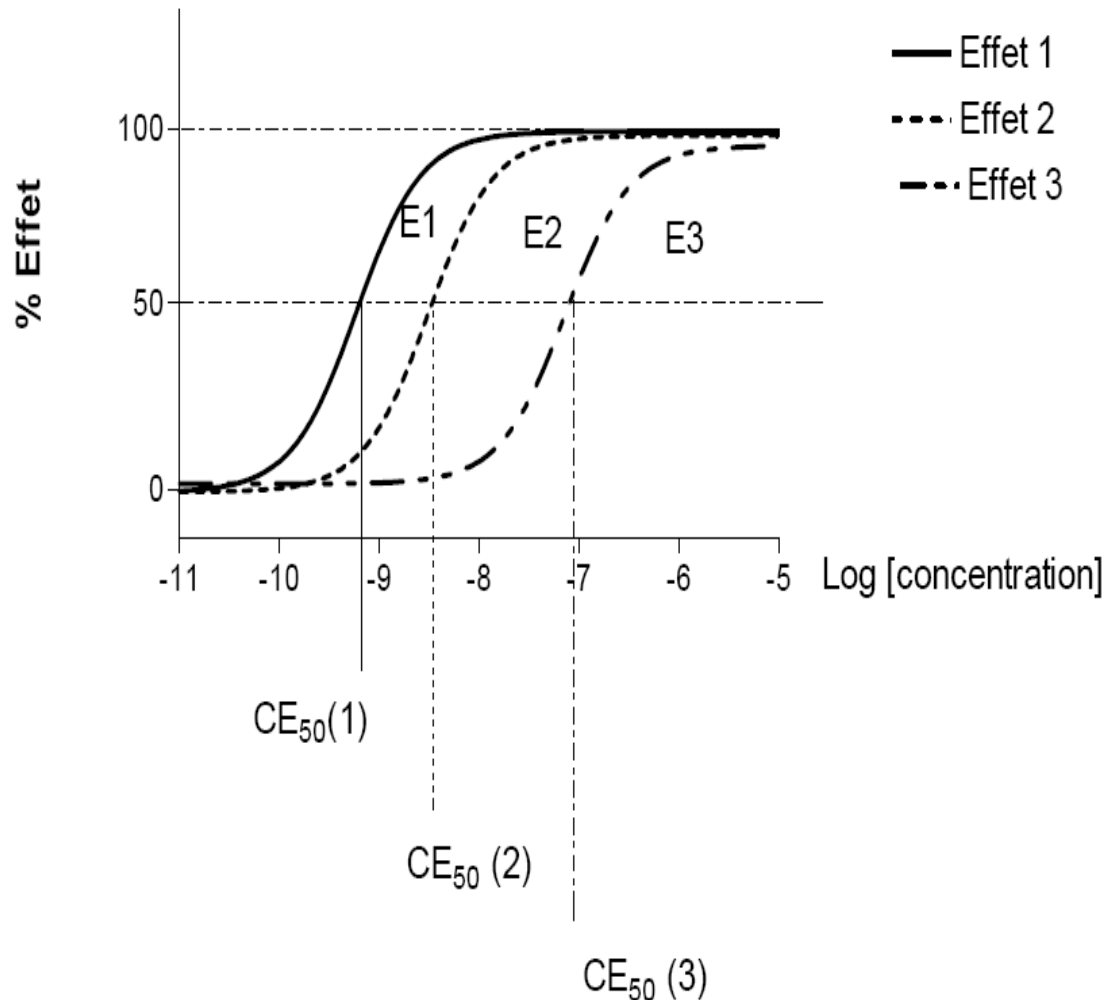
* Une substance est dite sélective pour un récepteur :

- Si elle présente une affinité plus élevée pour le récepteur en question par rapport à d'autres récepteurs (plus faible K_d) = sélectivité de liaison
- Si elle induit un effet donné (secondaire à la stimulation du récepteur) à une dose (ou une concentration) plus faible que les autres effets engendrés par cette même substance par la stimulation d'autres récepteurs
= sélectivité d'effet
- L'effet de la sélectivité qui dépend de la fixation sélective sur un récepteur disparaît par définition avec l'augmentation des doses ou concentrations

Sélectivité

- *Effet spécifique*: action ciblée et limitée à un mécanisme biologique précis
- **mais** souvent pas de spécificité absolue: molécule sélective pour tel ou tel récepteur
- Sélectivité de liaison
 - L est sélectif pour R_1 vis-à-vis de R_2 si $K_{D2}/K_{D1} > 100$
- Sélectivité d'effet
 - Médicament est sélectif pour E_1 vis-à-vis de E_2 si
$$DE_{50 (E2)} / DE_{50 (E1)} > 100$$
 - Effets bénéfiques peuvent s'observer dans un intervalle donné de doses alors que d'autres effets qui pourront être indésirables s'observeront à des doses ou concentrations différentes

Exemple sélectivité



- $CE_{50(2)}/CE_{50(1)} = 5$
 - cette molécule n'est pas sélective pour l'effet 1 par rapport à l'effet 2
- $CE_{50(3)}/CE_{50(1)} = 159$
 - cette molécule est sélective pour l'effet 1 par rapport à l'effet 3

Selectivité : Intérêt en pharmacologie et thérapeutique

Sélectivité d'action

Evite certains effets indésirables

Ex : Beta-bloquants sélectifs
des récepteurs beta 1 adrénergiques



Préservation de l'effet bronchorelaxant induit
par stimulation des récepteurs beta 2

Relations dose - effets


Facteurs de variabilité
et évolution dans le temps

Variabilité

- Effets pharmacologiques varient
 - d' un individu à l' autre
 - Chez le même individu indépendamment de la dose
- Patients « hypo-reactif » ou « hyper-reactif »
- Variabilité liée:
 - Etat physiologique (grossesse,...) ou pathologique (IH, IR...)
 - Aux interactions médicamenteuses
 - Sensibilité réceptorielle individuelle d' origine génétique ou non
 - Aux effets propres des médicaments: tolérance, hypersensibilisation, dépendance

Efficacité = concentrations efficaces au site d'action

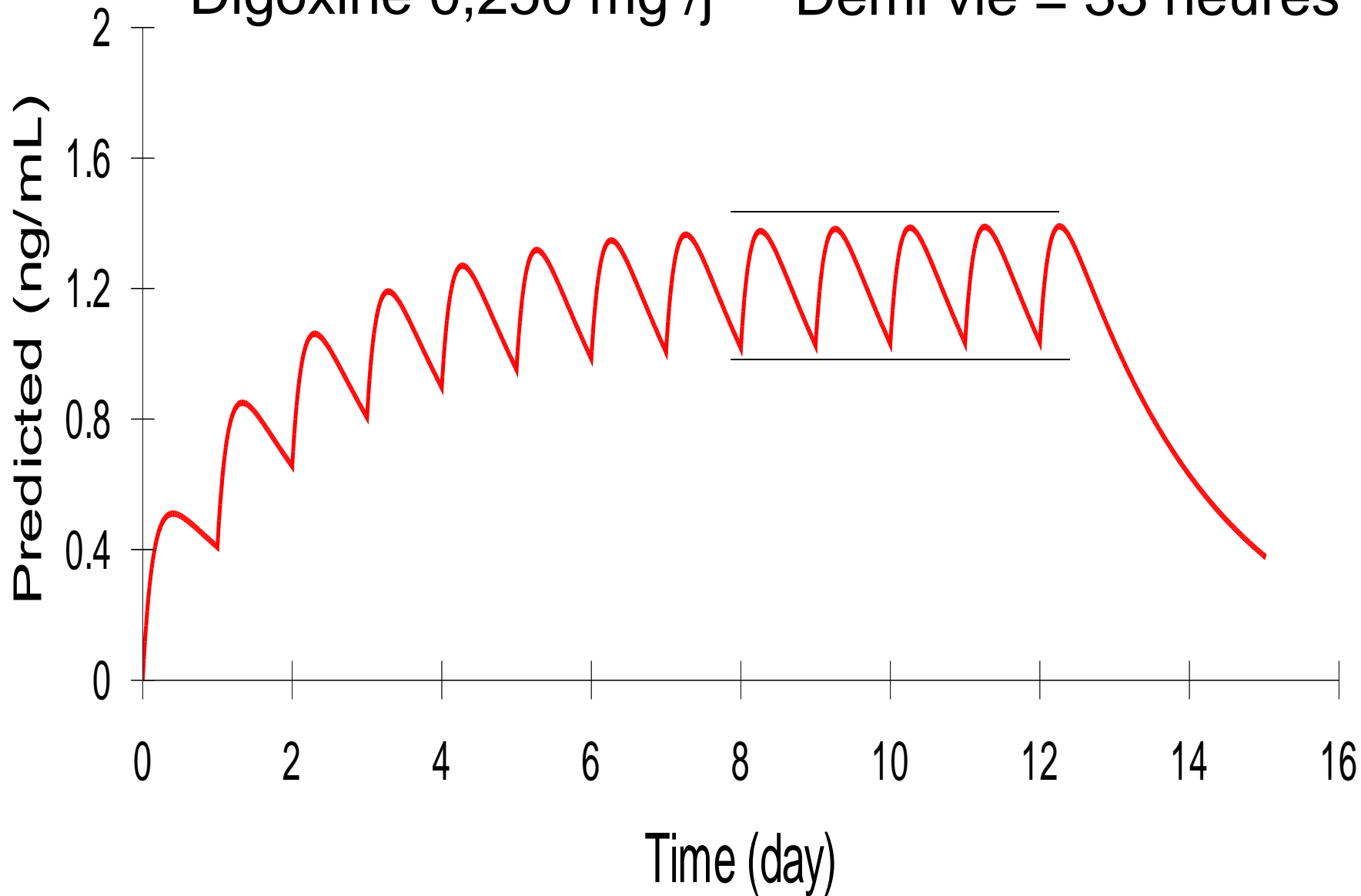
- * Limite inférieure = inefficacité
- * Limite supérieure = effet maximal atteint ou non en fonction des effets indésirables

Augmentation de dose  Augmentation d'effet
et de sa durée

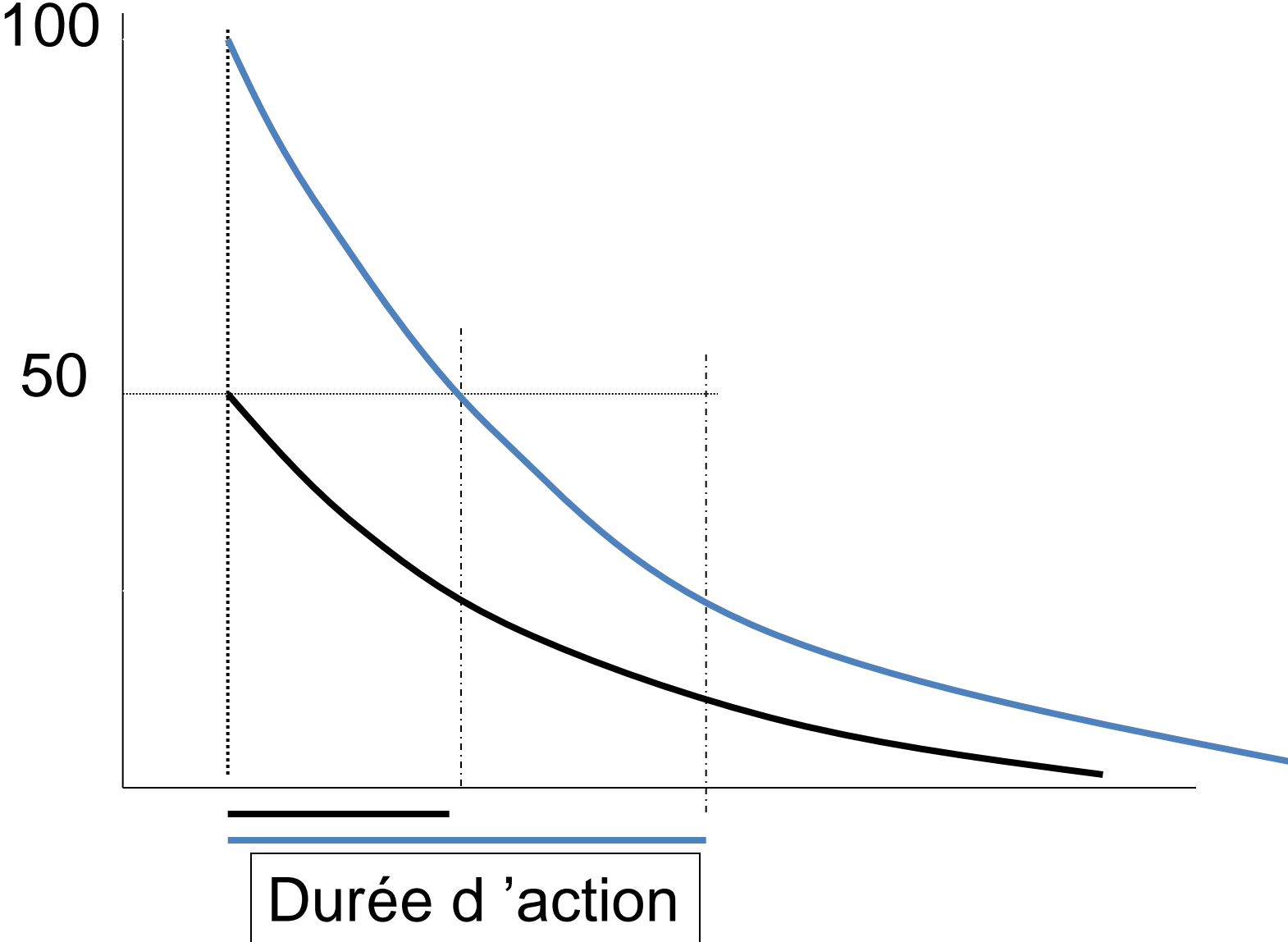
= augmentation de durée proportionnelle à la demi-vie d' élimination : A chaque fois que l'on double la dose du médicament administré, l'effet se prolonge d'une durée équivalente à la demi-vie plasmatique du médicament

Digoxine 0,250 mg /j

Demi vie = 33 heures



Doublement de la dose : Administration intra-veineuse



Marge thérapeutique

Intègre deux éléments : la dose induisant les effets indésirables (EI) et la dose induisant les effets thérapeutiques (ET)

Marge thérapeutique = dose EI / dose ET

Marge thérapeutique grande = 10

Marge thérapeutique faible = 2

Exemples : anticoagulants, digitaliques, litium, théophylline, aminosides

Nécessité d'ajustements rigoureux de la dose si MT faible

Surveillance du traitement

Dosages sanguins du médicament

Détection des sujets à risque : Métaboliseurs lents, insuffisants rénaux, hépatiques

Concentration
plasmatique

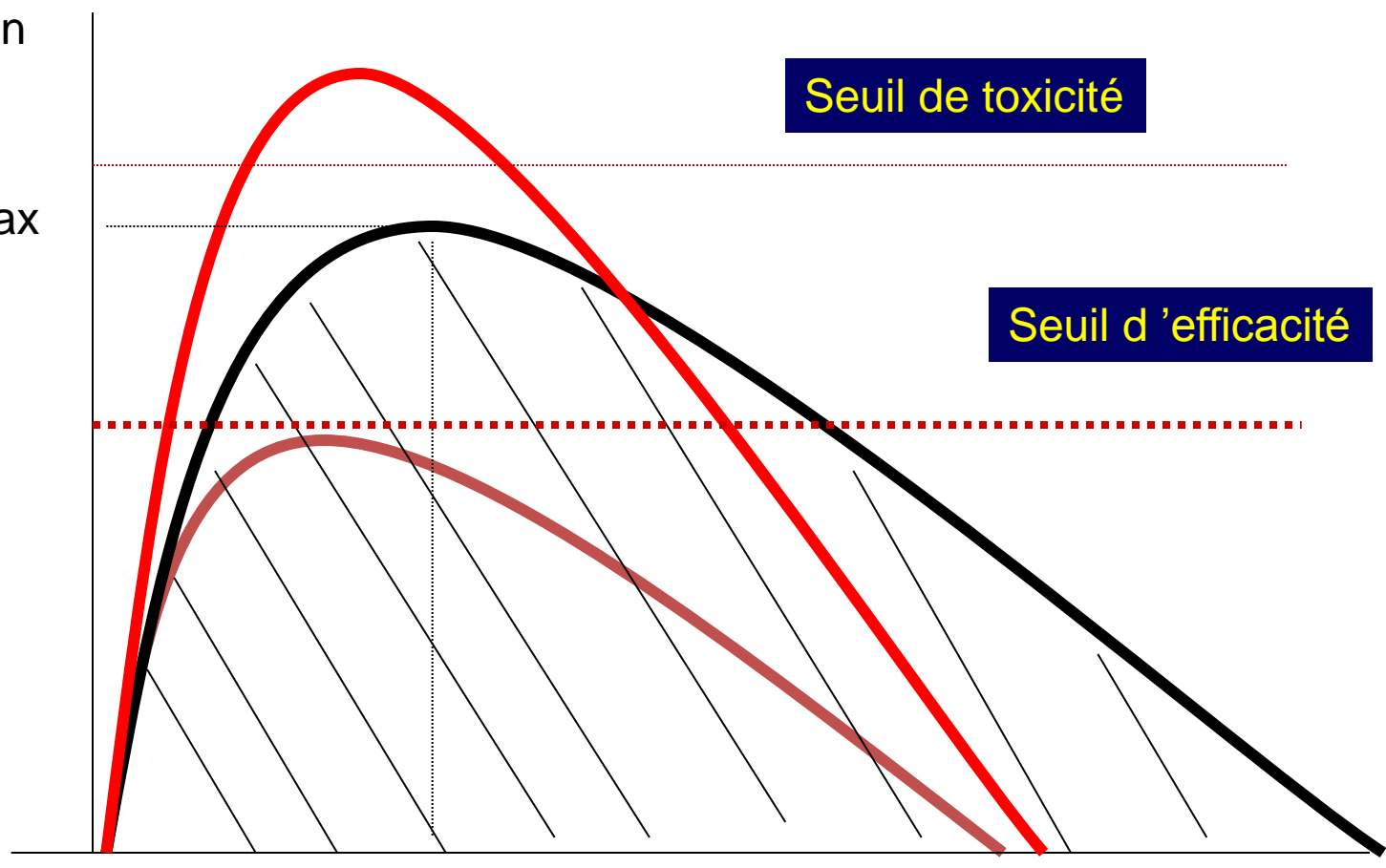
C max

Seuil de toxicité

Seuil d'efficacité

T max

temps



Mécanisme d'adaptation à l'administration chronique des médicaments

Médicament  Perturbation d'un équilibre

Adaptation de l'organisme pour s'opposer aux perturbations



Réduction des effets thérapeutiques

Plusieurs mécanismes régulateurs en jeu :

1/ Au niveau de l'organisme entier :
régulations neuro-hormonales

2/ Au niveau des récepteurs :
phénomènes de désensibilisation ou d'hypersensibilisation

1/ Désensibilisation

Atténuation de la réponse induite par un agoniste

"down regulation"

- * diminution du nombre de récepteurs
- * découplage fonctionnel entre le récepteur et l'effecteur

désensibilisation homologue = induite par l'agoniste

désensibilisation hétérologue = induite par un agoniste d'un autre récepteur

2/ Hypersensibilisation

"up regulation"

Induite par le traitement chronique par un antagoniste

- * augmentation du nombre de récepteurs
- * phénomènes de rebond à l'arrêt du traitement
exemple : beta-bloquants

Variabilité de la relation dose effet

Variabilité de la réponse :

En fonction des tissus, espèces, périodes, âge,
sexe,
de la pathologie etc...

Couplages différents

Densité de récepteurs différentes

Importance de la relation dose- effet :

1/ Dans le développement d'un médicament

2/ En thérapeutique,

pour l'adaptation posologique

Pour la prévention des effets indésirables