

Notions de Base de Pharmacologie



I/ INTRODUCTION :

Médicament = Toute **substance ou composition** présentant des propriétés **curatives ou préventives** à l'égard de maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré en vue d'établir un **diagnostic** médical ou de restaurer/corriger/modifier une **fonction organique**.

⇒ Il s'agit d'un élément de prise en charge des maladies, mais **pas le seul** (mesures hygiéno-diététiques, radiothérapies, chirurgies, médecine physique etc ...).



II/ DEFINITIONS :

A) Vocabulaire Général :

Pharmacologie = science des interactions entre mdc et organismes vivants

Effet Indésirable = Réaction nocive et non voulue lors de la prise d'un mdc utilisé dans des conditions normales « recommandées » ou lors d'interactions (si association de 2 Mdcs).

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Pharmacovigilance = système de surveillance des EI en post AMM.

Pharmaco-épidémiologie = étude de l'effet des **médicaments** sur la **santé des populations**.

B) Les Organismes :

➤ **ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament :**

- Française
- peut accorder l'AMM au niveau national
- évaluation et expertise
- surveillance du rapport bénéfice/risque des mdcs et autres dispositifs de santé

○ **EMA = European Medical Agency :**

- Européenne
- peut accorder l'AMM au niveau européen, centralisé
- 6 comités scientifiques => décision au niveau européen

➤ **HAS = Haute Autorité de Santé :**

- Française
- Englobe la Commission de Transparence qui émet 2 avis :
 - Service Médical Rendu (SMR)
 - Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

➤ **UNCAM = Union des Caisses Nationales d'Assurance Maladie :**

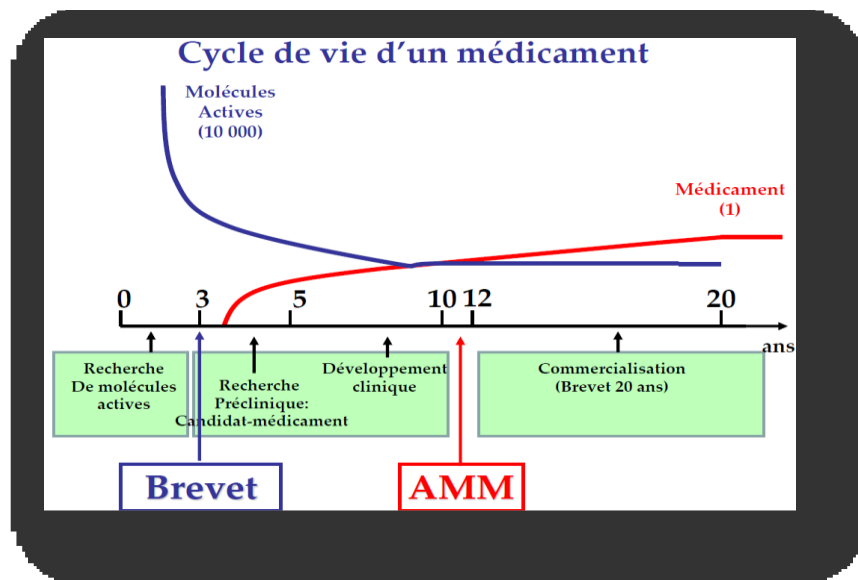
- définit le remboursement selon le SMR

➤ **CEPS = Comité Economique des Produits de Santé :**

- fixe le prix selon l'ASMR

III/ CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT :

Cycle de vie = histoire du mdc dans le temps depuis sa découverte jusqu'à l'arrêt de sa commercialisation.



1) **Identification d'une cible :**

Ex : De plus en plus de gens souffrent de la maladie d'Alzheimer

2) **Recherche d'une molécule active :**

Ex : Les poils de groin de porc contiennent un PA qui ralentit la dégénérescence du cerveau. (exemple tout à fait hypothétique, je précise ^^)

➤ **Différentes origines possibles :**

- Extractions (végétale, animale, minérale ...)
- Synthèses
- Biotechnologies
- Dérivés sanguins

⇒ Découvertes par hasard, connaissances d'un processus physiopatho, observations, modélisa° moléculaire etc



Dépôt d'un Brevet valable 20 ans

3) Screening :

Ex : Plusieurs molécules possibles pour ce traitement, laquelle est la mieux ?

- ✓ Screening Primaire = 10 000 >> 100 molécules \Rightarrow simple, rapide
- ✓ Screening Secondaire = 100 >> 10 molécules \Rightarrow + sophistiqué

Une dizaine de molécules qui iront à l'étape suivante = candidats médicaments



4) Essais Précliniques :

Ex : Les molécules choisies sont elles dangereuses/efficaces sur les animaux ?

On teste sur des animaux avant de se risquer à tester sur l'Homme.

- Tests sur des animaux
- Etude des paramètres PK/PD
- Extrapolation pour l'Homme
- Amélioration de la molécule par les chimistes
- Dossier Préclinique constitué



5) Développement Clinique :

Ex : Les molécules choisies sont elles dangereuses/efficaces sur l'Homme ? Quelle dose doit on fabriquer ?

- Phase 1 = volontaires sains
- Phase 2 = volontaires malades au même stade
- Phase 3 = volontaires malades, grande ampleur = essais cliniques
- Phase 4 = Après l'AMM



Demande d'AMM (plusieurs procédures possibles)

6) L'AMM et autres joies administratives :

Ex : Tout est ok pour le moment, on demande l'autorisation de sortir le médicament, paperasse pour définir le prix et le taux de remboursement

- AMM = centralisée (EMA) ou nationale (ANSM)
- Remboursement fixé par l'UNCAM selon le Service Médical Rendu
- Prix fixé par le CEPS selon l'Amélioration du Service Médical Rendu

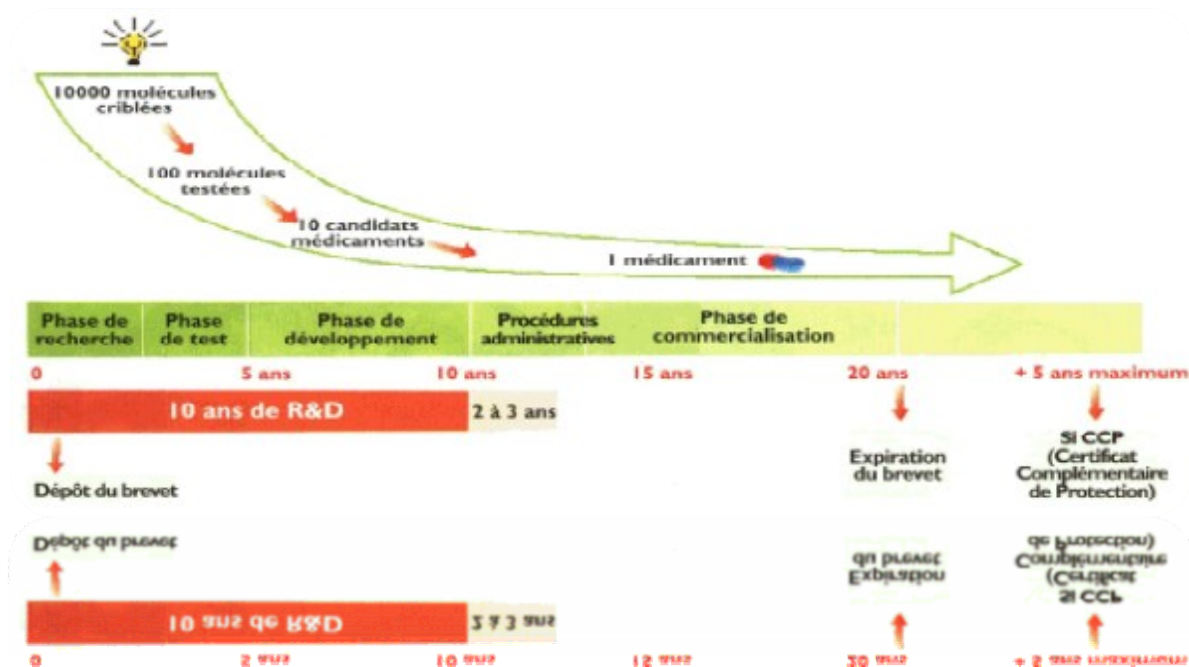


Commercialisation

7) Commercialisation, Consommation = 15/20 ans

Ex : Le médicament est vendu et consommé par la population.

- Phase 4 de la recherche clinique = observation en conditions réelles
⇒ Pharmacovigilance
- CCP = Certificat Complémentaire de Protection = + 5 ans
- Lorsque le Brevet tombe => génériques



Au bout d'un moment, le médicament est retiré du marché, ou pas.

"La pharmaco", c'est rigolo !!"

Pharmacocinétique



Pharmacocinétique (PK) + Pharmacodynamie (PD) => **Pharmacologie** ♥

Paramètres utilisés en clinique, obligatoire et indispensable pour dev d'un new principe actif/mdc.

❖ Définitions :

Administration ⇒ faire bénéficier patient de l'activité pharmacothérapeutique du/des PA qu'il contient.

Va-t-il aller mieux ? PK et PD => réponses

Lorsqu'on administre un médicament, il est donné sous forme pharmaceutique dépendant de sa **galénique** : comprimé, pommade, injection, produit inhalé.

Médicament = substance exogène (**xénobiotique**) que l'organisme ne reconnaît pas comme étant la sienne, il va donc essayer de **s'en débarrasser**.

NB : Médicaments produits par génie génétique sont en tous points similaires à ce que l'organisme pourrait produire lui-même. ex : insuline pour le diabète.

Un médicament est en général composé :

- d'une **substance active** => effets pharmacologiques
- d'**excipients** = autres composés pour forme, goût ou propriétés (acheminement PA au niveau du site d'action).

3 étapes : Biopharmaceutique, Pharmacocinétique, Pharmacodynamie.

I/ PHASE BIOPHARMACEUTIQUE :

Mise en forme du médicament pour l'amener jusqu'au patient.

Objectif ppal = **solubilisation** du médicament ⇒ **faciliter** son passage dans le sang et sa distribution

A) Libération :

du PA à partir du médicament qui peut se faire à **vitesse** :

- **rapide** (forme pharmaceutique qui se dissout rapidement)
- **lente** (involontairement à cause des caractéristiques biochimiques du mdc ou volontairement pour augmenter la durée de vie ⇒ exemple : formes "retard" de la Théophylline pour l'asthme)

RMQ : Ces formes retard permettent de limiter le nombre de prises du médicament.

B) Dissolution : facilite le **franchissement des barrières** biologiques

⇒ indispensable pour que le PA puisse passer la barrière cellulaire.

RMQ : Le plus facile = injection par seringue, mais voie intraveineuse lourde à supporter

Attention, pas de phase biopharmaceutique pour la voie intraveineuse (IV).

II/ PHARMACOCINETIQUE :

Science qui étudie le devenir des médicaments dans l'organisme = effets de **l'individu sur le médoc**

⇒ Définir la **relation dose-concentration**.

On étudie l'évolution des C° sanguines du médicament.

Posologie = **dose + rythme** d'administration du médicament.

C° trop basse = inefficace / C° trop haute = trop d'effets secondaires.

Pharmacocinétique clinique => calculer au mieux posologie efficace et le moins toxique possible.

Index thérapeutique = intervalle entre la **concentration inefficace** et la **concentration toxique**.

Plus l'écart est faible, plus on doit **surveiller** l'évolution des C° et adapter la posologie (ex : antiépileptiques).

A) Devenir du médicament :

4 phases ADME qui sont **concomitantes**, coexistent une fois la première franchie :

- 1) **Absorption** : possibilités de **pénétration** des médicaments dans le **sang** (pas dans la voie IV)
- 2) **Distribution** : passage du mdc dans les **tissus**, il pourra diffuser + ou - dans ≠ sites de l'organisme.
- 3) **Métabolisation** : l'organisme biotransforme les molécules étrangères pour les rendre plus facilement **éliminables** (donc le + hydrosoluble possible). On s'intéresse aux différents sites de métabolisme.
- 4) **Elimination** : foie et reins = voies d'**élimination** principales.

RMQ : Il faut connaître les processus physiopathologiques auxquels on pourra être confrontés, qui modifient la physiologie de l'organisme => un organe qui ne fonctionne pas = incidence sur la pharmacocinétique.

Toutes les étapes ne sont pas **obligatoires**, les seules obligatoires sont **A (sauf IV) et E**.

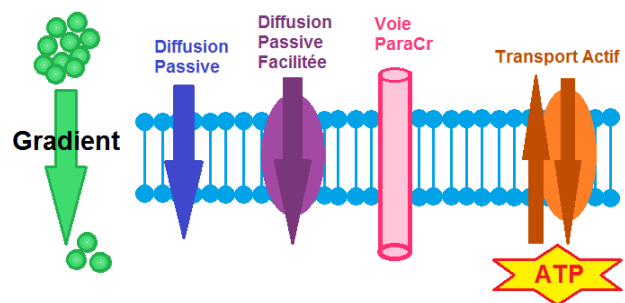
A, D et E mettent en jeu processus de **franchissement de barrières** biologiques, opposant une résistance au passage des molécules (ex : cellules du tractus digestif pour l'absorption).

B) Processus de franchissement de barrières biologiques :

Mb biologique est composée :

- d'une partie **externe** composée de protéines **hydrophiles/polaires**
- et d'une partie **interne** (épaisseur + importante) composée de phospholipides (**lipophiles**), favorisant le passage des molécules liposolubles.

NB : Les parties hydrophile et hydrophobe ne peuvent pas être miscibles. (+++)



Médicaments hydrophiles : passent facilement la partie EXTERNE de la mb mais ne peuvent la traverser car milieu hydrophobe.

Médicament = généralement **un peu hydrophile + beaucoup lipophile** pour pouvoir passer les barrières.

1) Passage des membranes biologiques :

Différentes manières :

<p><u>DIFFUSION PASSIVE TRANSCELLULAIRE</u></p> <p>Majoritaire à 90% (+++).</p>	<p>Le mdc franchit la mb biologique grâce à ses propriétés intrinsèques ⇒ lipophilie +++</p> <p>Processus selon la loi de Fick :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ poids moléculaire▪ sens du gradient de C° (du + concentré vers le - concentré = extérieur vers l'intérieur de la C) Lorsque les concentrations s'équilibrent, ça s'arrête, et si l'intérieur devient plus concentré, le médicament ressort.▪ non spécifique, non saturable▪ passive ⇒ pas besoin d'énergie - pas de compétition
<p><u>TRANSPORTEURS ACTIFS</u></p>	<p>Pour les médicaments qui ne peuvent pas franchir la barrière à cause de leurs paramètres (poids moléculaire trop important, liposolubilité insuffisante).</p> <p>Transporteurs des deux côtés de la mb (avec des finalités bien ≠) ⇒ trajet entre les deux faces</p> <p>S'oppose en tous points au transport passif :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ indépendance vis à vis du gradient de C° (même sens ou contre +++)▪ spécifique = uniquement certaines molécules compatibles▪ saturable = même en cas d'augmenta° significatif de la C° du PA, on arrive à une saturation du transport => doses élevées inutiles▪ besoin d'énergie via hydrolyse de l'ATP▪ compétition (plrs molécules => même transporteur)
<p><u>VOIE PARACELLULAIRE</u></p>	<p>De manière passive, au travers des interstices entre 2 cellules (différents tissus de l'organisme). Nécessite des propriétés spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none">- taille de la molécule pas trop importante => taille du canal- molécules suffisamment hydrosolubles (canal = aqueux)
<p><u>DIFFUSION PASSIVE FACILITEE = TRANSPORT ACTIF INDIRECT</u></p>	<p>Concerne peu de molécules.</p> <ul style="list-style-type: none">▪ peut se faire de manière passive => mais alors très inefficace▪ pour qu'elle devienne efficace => énergie fournie par les gradients ioniques de part et d'autres de la membrane (≠ ATP) <p>Diffusion ne se fait pas à travers la bicouche mais uniquement au niveau des structures protéiques.</p>

2) Fixation protéique et diffusion :

Le médicament doit être **sous forme libre** pour diffuser (non accompagné de sa protéine).

PA a un encombrement spatial normalement relativement **petit** par rapport à une protéine, donc s'il est fixé sur la protéine il ne pourra pas passer.

C) Diffusion et Ionisation des principes actifs :

Pour passer la barrière biologique, le médicament doit être sous forme **non-ionisée**.

L'ionisation de la molécule dépend de 2 paramètres : le **pKa** de la molécule et le **pH** du milieu.

En les faisant varier, on peut rencontrer :

- ⇒ des molécules **toujours ionisées** : elles ne diffuseront pas car forme ionisée = hydrosoluble
=> ce ne seront **jamais des médicaments**
- ⇒ molécules **toujours neutres** : non ionisées qqsoit le pH, elles diffuseront tjrs et facilement
- ⇒ molécules dont **l'ionisation dépend du pH** : une grande partie des médicaments.
L'ionisation dépend du pH et du pKa.
Les médicaments utilisés seront soit des acides faibles ou des bases faibles. **JAMAIS forts** (+++).

Acides faibles : plus le pH est bas, plus ils seront sous forme non ionisée et résorbés facilement.

Bases faibles, c'est l'inverse. Le pH dans le tractus digestif varie :

Exemples :

- Aspirine (acide faible de pKa = 4.5), dans l'estomac, le pH est de l'estomac est de 2-3 donc l'aspirine sera sous forme non ionisée => traverser la mb biologique = action rapide.

- Strychnine (base faible de pKa = 9.5), ionisé dans l'estomac, il ne traverse pas, dans l'intestin le pH est moins acide, le médicament est alors non ionisé et traverse => action plus lente.

D) Influence de la nature de l'endothélium vasculaire :

1) Sites ordinaires : cellules **disjointes** qui permettent de passer entre, paraCR (majorité des endothéliums).

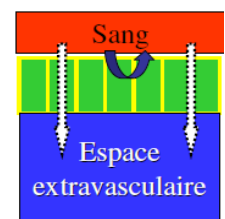
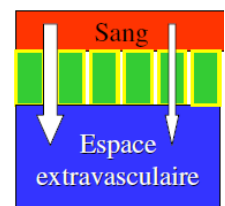
2) Sites spécialisés :

Jonctions cellulaires **très serrées**, certains sites "**protégés**", quasi inatteignables par mdcs.

Cette barrière s'applique également aux autres xenobiotiques (toxiques, virus etc...).

On y retrouve de nombreux **transporteurs** dont la fonction ppale est de **rejeter** vers l'extérieur de la cellule la molécule qui a réussi à y entrer (pompe d'efflux).

- Prostate
- Œil (logique car dérive embryologiquement du cerveau)
- Testicules
- **SNC** (cerveau et moelle épinière) => bcp de difficultés à traiter les maladies à ce niveau (ex : méningites).
L'inflammation permet au médoc de pénétrer dans un 1er tps grâce à altération de la barrière, mais qqs jours après, il y en a de moins en moins qui pénètre.
Pour les tumeurs au sein du SNC => injections intra-técales ou directement dans le LCR.



E) Rôle des transporteurs dans les différentes étapes d'A-D-M-E :

- ⇒ barrières à l'**absorption**, rôle dans l'efficacité thérapeutique
- ⇒ déterminants de la **distribution** tissulaire : la répartition de ces transporteurs conditionne ainsi la distribution tissulaire des médicaments.
- ⇒ modulateurs du **métabolisme** des médicaments
- ⇒ rôle dans l'**élimination** (foie, rein) => transporteurs qui facilitent (glomérules rénaux) ou dans le sens inverse, pompes qui prélèvent substances du rein pour les ramener dans le sang.

1) Localisation anatomique des transporteurs actifs :

Assez **ubiquitaires** :

- Intestin, entérocytes ⇒ **modulent la biodisponibilité** (paramètre pour savoir si mdc passe bien ds le sang)
- Foie ⇒ sécrétion biliaire, hépatotoxicité
- Rein, tubules rénaux ⇒ sécrétion rénale, néphrotoxicité
- SNC, barrière hémato méningée ⇒ favorisent pénétration ou augmentent toxicité, plutôt efflux
- Lymphocytes ⇒ dans le cadre du SIDA qui entre dans la cellule. Si on veut le traiter, on a besoin d'un médoc qui entre dans la cellule
- Adipocytes ⇒ liens entre certaines lipodystrophies et séropositivité VIH de certains patients ?
- Placenta

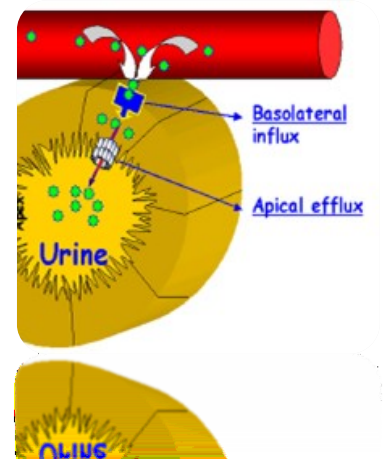
2) Localisation cellulaire de ces transporteurs :

Différents mécanismes selon le but recherché (élimination du médicament ou favoriser effet pharmaco).

Localisation au niveau de la cellule aura une incidence :

Pôle basal = tendance à récupérer le médicament dans le sang pour le faire entrer dans la C = CAPTATION ⇒ **INFLUX**

Pôle apical = tendance à favoriser la sortie du médicament
⇒ **EFFLUX**



3) Nature des transporteurs :

Famille des SLC (Solute Carrier) = pompes d' INFLUX	* OAT (Organic Anion Transporter) * OCT (Organic Cation Transporter)
Famille des ABC (ATP Binding Cassettes) = pompes d' EFFLUX	* P-gP * MRP (Multidrug Resistance Related Protein)

Exemple de la P-gp : hydrolyse de l'ATP, très largement répandue au niveau de l'organisme, transporteur d'efflux des tissus protégés (SNC, testicules, ovaires, placenta).

⇒ Nombreux cas de **résistance aux traitements** (++) leucémies) : le TTT fonctionnait bien pendant qqs semaines puis la cellule cancéreuse développait des P-gp => résistance. + on administrait du médoc, + on avait de PgP.

On utilise les propriétés inhibitrices de la P-gP pour favoriser l'activité pharmacologique de certains TTTs :

- **Ritonavir®** = anti VIH = **inhibition de la PgP** et enzymes CYP 450 du métabolisme
 - Double inhibition qui permet au médoc pris par voie orale de passer + facilement de l'intestin au sang.
 - Utilisé en association avec des anti-protéases mais pas directement pour son activité anti-VIH.
 - ⇒ Agit comme Booster pharmaceutique => 20% à 70%

Inducteurs de la PgP : Rifampicine anti-tuberculeux, millepertuis (OTC) ⇒ remonte moral + inducteur
Induisent fabrication de la PgP. Plus on aura de PgP, plus grandes seront les capacités d'élimina° du médoc.

4) Autres types de transport :

- **Exocytose**
- **Endocytose** = le mdc se plaque contre la mb qui s'invagine et le fait pénétrer
- **Filtre Poreux** : phénomène passif concernant surtout la filtration glomérulaire.
Possibilité d'un passage libre au travers des pores de membranes.

III/ ABSORPTION :

Déf : **Pénétration** du M dans l'organisme. Passage du PA du site d'administration au **compartiment sanguin**.

Processus divers (actifs, passifs ...), s'accompagnent d'une perte d'une partie de la dose administrée.

Très rare qu'on obtienne 100% du médicament dans le sang.

Cette phase est **limitante** pour le traitement.

A) Voies générales :

⇒ amènent le médicament **dans le sang** et lui permettent de se distribuer dans **tout l'organisme**.

ex : IV, intra-artérielle, sous cutanée, nasale, sublinguale

B) Voies locales :

But premier ≠ le passage du médicament dans la circulation systémique ⇒ **effet local**

- voie inhalée : majorité de la dose reste dans le compartiment où elle est administrée, même si possibilité de passage dans la circulation générale
- voie oculaire (gouttes, injections dans l'oeil)
- cutanée transdermique

NB : déconseillée chez les nouveaux-nés car peau trop fine, pommade => risque d'intoxication car trop grande quantité dans le sang

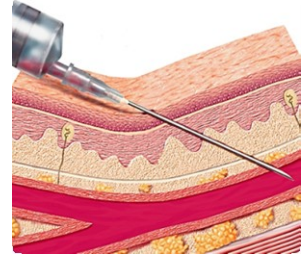
- intra articulaire/ intra thécale
- cas particulier de la voie intra artérielle (injection d'anti cancéreux dans l'artère hépatique, couplés à des microbilles qui vont boucher l'artère en aval => favoriser action locale, médoc en contact avec la tumeur).

C) Voies parentérales :

Elles ne passent **pas par le tractus digestif**. Obligatoire pour les produits non absorbés par ce tractus :

- **Hormones** Polypeptidiques détruites par les sucs gastriques
⇒ TTT du diabète de type 1 avec insuline ; troubles de la coagulation => héparine
- Situations **pathologiques** (patient qui vomit sans arrêt)

Inconvénients :	<ul style="list-style-type: none">* risque septique important* intolérance (réaction inflammatoire)* douleur
------------------------	--



1) Intra-veineuse :

Il n'y a pas de nécessité de franchissement de barrière pour arriver dans le sang.

=> **pas d'absorption** (++)

- Directement dans le compartiment central, on est sûr de la dose administrée => **100% dans le sang**.
- Le médicament arrive rapidement aux sites d'intérêt => Bien adapté à l'**urgence**

NB : Pour les petits enfants, on ne peut leur administrer un volume trop conséquent car veines trop fragiles.

2) Intra-musculaire ou sous cutané :

Avantages : possibilités d'**auto-injections** (stylo injecteur pour diabétiques)

Inconvénients : volume injectable limité

vitesse d'absorption dépendant des propriétés du médicament, du débit sanguin, de la perfusion de l'organe (un muscle qui travaille => débit sanguin augmenté => favoriser pénétration)

NB : Injections en intramusculaire déconseillées pour les personnes alitées et âgées car on compte sur l'activité du muscle pour répartir le médoc, or cette activité est diminuée dans ce cas là.

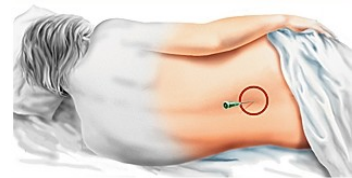
3) Intra-artérielle :

Cas particuliers :

- médicaments toxiques ou agressifs (cancérologie, artériographie)
- radiographie (produits de contraste => opacification du réseau sanguin)

4) Péridurale :

⇒ diminution de la douleur chez la femme lors de l'**accouchement**
(anesthésie du petit bassin et des membres inférieurs)



5) Sous-arachnoïdienne :

- rachianesthésie complète
- cancérologie
- antibiothérapies (barrière Hematomeningée) ⇒ augmenter pénétration de certains médicaments

6) Intra-péritonéale :

- Voie parfois utilisée en infectiologie et en cancérologie => **grande surface d'échange**
- alternative aux injections IV pour les ascites (épanchement liquidien de la cavité péritonéale) => faire pénétrer le médicament dans compartiment, voie intra péritonéale est + efficace qualitativement.

D) Voies entérales :

Passent par le **tractus digestif**.

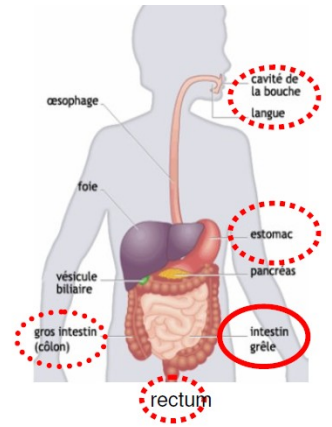
1) Voie Orale = per-os :

La plus **courante**. Prise du médicament par la **bouche** sous qq forme que ce soit

⇒ œsophage

⇒ estomac (dissolution ⇒ PA) ⇒ dudodénum ⇒ jéjunum ⇒ iléon ⇒ colon ⇒ rectum

Processus **majoritairement passif** (parfois transporteurs).



➤ Phénomènes intra-luminaux :

* solubilisation du médicament (différentes formes orales pour favoriser dissolution)

=> biodisponibilité pour comparer, différera selon les cara du médoc. (grande biodisponibilité = avantage).

* dégradation du principe actif dans le TD : formes gastro-resistantes pour protéger le PA des sucs gastriques h (enrober de plusieurs couches protectrices progressivement dissoutes => le PA arrive à l'intestin => résorbé).

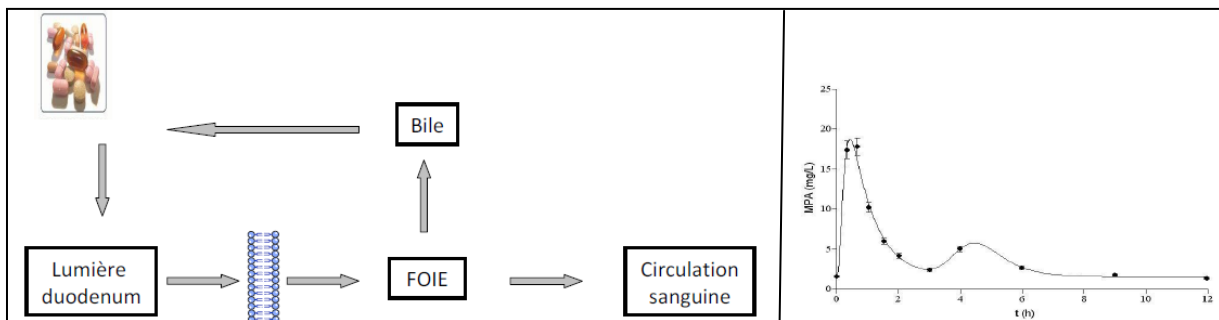
* propriétés physico-chimiques : Mdc pour lesquels on souhaite activité locale, sans qu'il pénètre dans le TD.

ex : le colon (bactéries pathogènes => infections, septicémies si elles passent dans le sang), avant une opération on donne des antibiotiques qui restent dans l'intestin pour limiter les risques de contamination.

(ex : vancomycine, traitement prophylactique pour la préparation à un traitement chirurgical).

➤ Cycle Entéro-Hépatique :

Boucle de **Réabsorption** du Mdc après captation par le foie et sécrétion par la bile.



2) Voie Rectale :

- contourner les effets des sucs gastriques
- passage **très partiel** (≈ 30% de la dose administrée qui passe dans le sang via les veines hémorroïdaires)
- on ne peut jamais prédire avec exactitude la quantité qui passe dans le sang

⇒ chez les **enfants**, voie intéressante (anti-convulsif), action rapide sans besoin de coopération du patient.

(phrase étrange, on vous l'accorde).

E) Autres voies d'administration :

1) Voie Nasale :

- vasoconstricteurs topiques de la muqueuse nasale (activité purement locale).
- traitements flash de la migraine (car proche du cerveau => diffusion)

RMQ : On travaille actuellement sur l'administration de certains peptides, mais problèmes si patient enrhumé.

2) Voie transdermique :

- * anti-inflammatoires (pas d'EPP)
- * hormones => ttt de la ménopause, œstrogènes sous forme de patchs dermiques délivrant le mdc progressivmt

⇒ effet majoré chez le nourrisson !

3) Voie Conjonctivale : Surtout en ophtalmologie => peut avoir répercussions systémiques.

4) Voie Utérine : stérilets à activité hormonale placés dans l'utérus

5) Voie Vaginale

6) Voie Pulmonaire

F) Effet de Premier Passage (EPP) :

Perte de médicament **avant son arrivée** dans la circulation générale, dès son **premier contact** avec l'organe responsable de la biotransformation ou des processus de sécrétion (entérocytes, bile).

- Maximal pour la voie orale /autres voies non orales
- Réduit par voie sublinguale
 - ⇒ Accès direct veine cave supérieure, pas d'EPP
- Mécanisme pouvant être activateur

