



# UE6 - Pharmacologie

## Tut' rentrée 2 – Cours 1

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

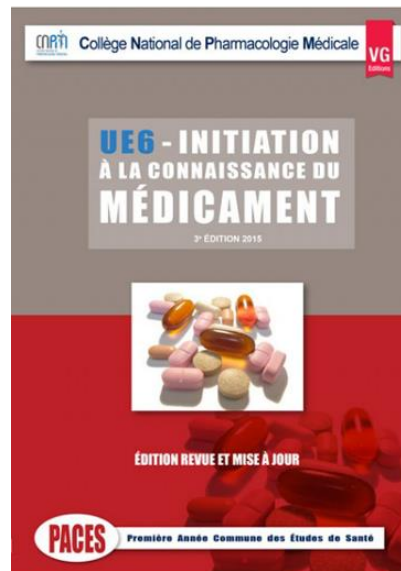


## La pharmacologie c'est :

- Une matière du tronc commun
- 16 cours de 2H
- 25 QCMs en 25 minutes
- Coefficient 4 (*soit 80 points*)
- 8 professeurs (*le Pr. Drici étant le coordinateur de l'UE*)

## Supports de cours :

- Supports officiels = cours en amphi + diapos des professeurs accessibles sur Jalon.
- Livre ***“UE6 – Initiation à la connaissance du médicament”*** du Collège National des Pharmacologues.



Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.



# Notions de bases

## Définitions

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.



## Définition du 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**.

**/!\ C'est un des élément de la prise en charge des maladies, mais pas le seul !**



# Un médicament c'est :

- Un ou plusieurs **principe(s) actif(s)** + des **excipients** ↴
- Forme galénique : **aspect final** du médicament administrable au patient, declinable en **plusieurs formes**.





## La pharmacologie :

- Science qui est étudiée **les interactions** entre les médicaments et les organismes vivants.
- Se consacre à la recherche, au développement, à la bonne utilisation et la surveillance des médicaments via des **structures de régulation**.



## Effets indésirables :

- Toute réaction **non recherchée** apparaissant fortuitement chez l'homme.
- Réaction nocive et non voulue lors de la prise d'un médicament utilisé dans des **conditions normales** « recommandées » ou lors d'**interactions**.



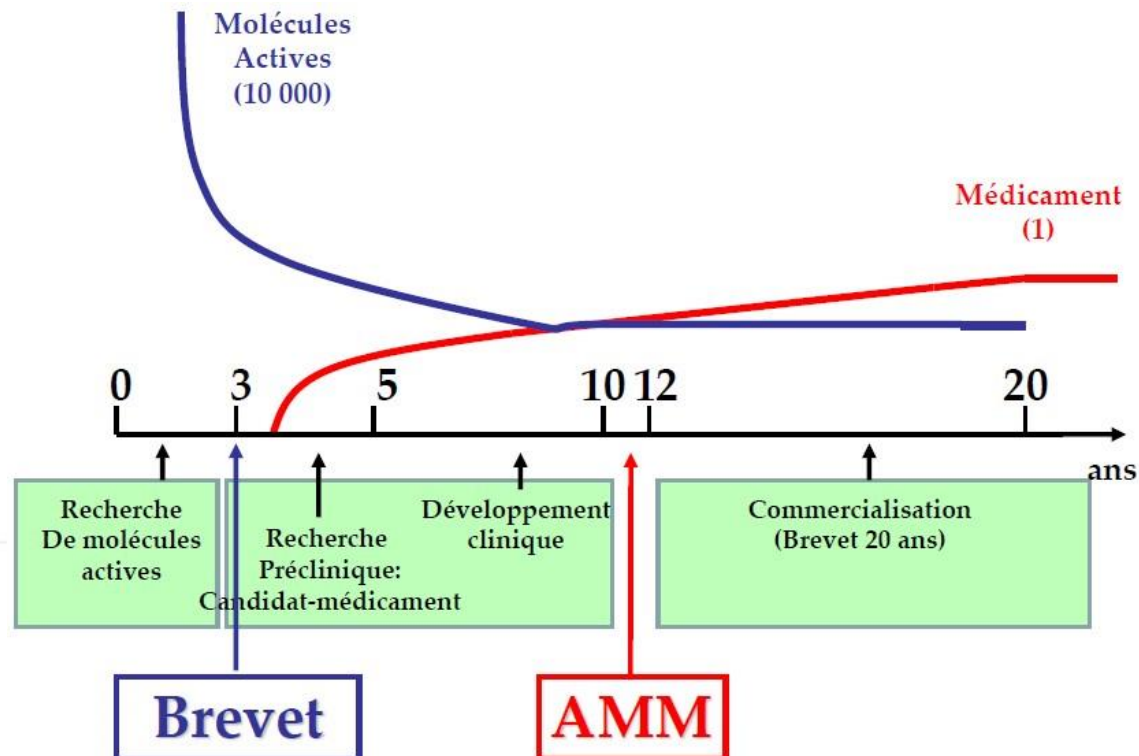


# Cycle de vie du médicament

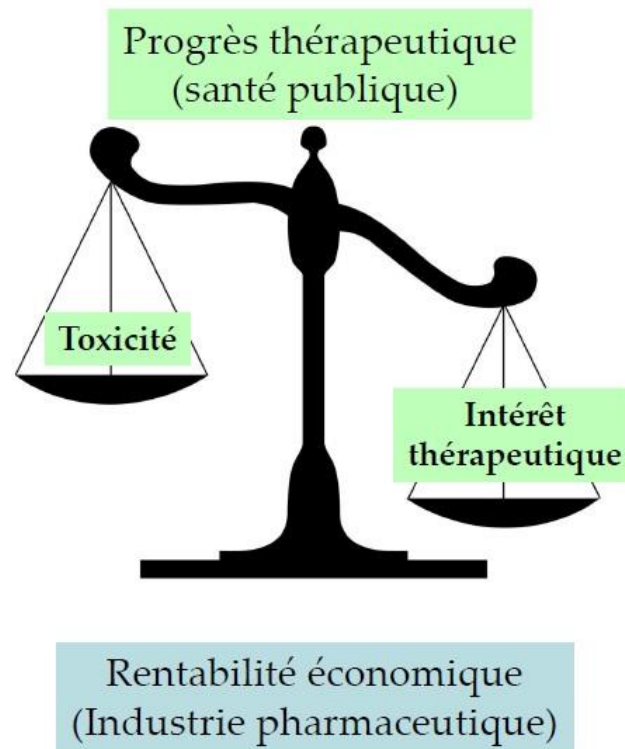
Pr. Braguer

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou  
reproduction est interdite.

# Le cycle de vie d'un médicament :



- Dure en moyenne **20 ans**.
- On part d'un **grand nombre de molécules (10 000)** que l'on teste (*criblage, screening*) pour aboutir à **4-5 molécules actives**.



- C'est un processus **long** ( 10 000 molécules -> 1 médicament), **coûteux** et **très réglementé** (plus on se rapproche de l'AMM, plus les étapes sont réglementées).



## Plusieurs étapes :

- 1<sup>ère</sup> étape → Identification d'une **cible pertinente** (*avant projet*).
- 2<sup>ème</sup> étape → Identification de **molécules actives sur la cible** (*projet*).
- 3<sup>ème</sup> étape → **Sélection de molécules** ayant un profil compatible avec un développement ultérieur **chez l'homme** (*screening*).
- 4<sup>ème</sup> étape → **Etudes** pré-cliniques, études cliniques, commercialisation.



## I - Avant projet :

1<sup>ère</sup> étape -> **Identification d'une cible pertinente.**

- Phase de **questionnement** (*coût, marché potentiel, compétences et moyens requis*).
- **Collaborations** entre industriels et chercheurs académiques.





## II - Projet :

2<sup>ème</sup> étape -> **Découverte de la molécule active**  
(*principe actif*).

Plusieurs origines possibles :

- Extraction **végétale** : **Paclitaxel**
- Extraction **minérale** : **Hydroxyde d'aluminium**
- Extraction **animale** : **Insuline**
- **Synthèse chimique** : **Béta bloquants**
- **Biotechnologies** : **EPO**
- **Dérivés sanguins** : **immunoglobulines**



## Modalités de découverte à partir :

- De données empiriques ou du hasard :
  - ✓ Effet physiologiques : Ethnopharmacologie
  - ✓ Activité : Trinitrine, Pénicilline
  - ✓ Effet indésirable : Sildénafil, Sulfamides
  - ✓ Toxicité : AVK



## Modalités de découverte à partir :

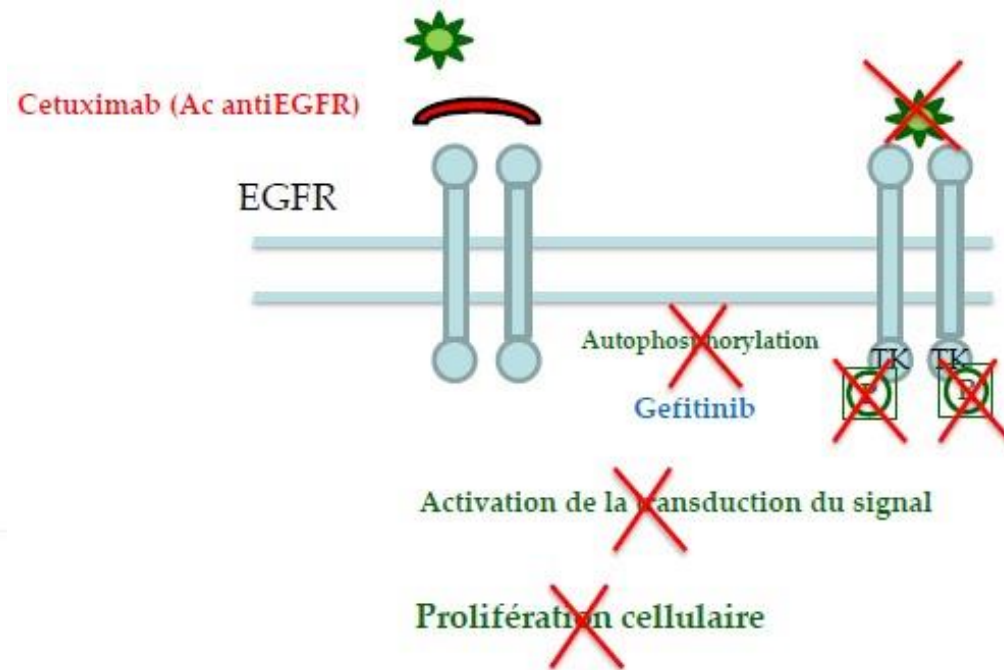
- De la connaissance d'un processus physiopathologique :
  - ✓ Recherche de **molécules chimiques** pouvant interagir avec un **système physio-pathologique connu**. Mode de découverte **le plus fréquent**.
  - ✓ Utilisation de **modèles** :
    - Culture de cellules cancéreuses : Paclitaxel et Docétaxel.
    - Modèle d'organe isolé (*vaisseau sanguin*).
    - Modèle animal (*rat hypertendu*).



## Modalités de découverte à partir :

- D'une cible moléculaire : **technique d'avenir** menant vers les **thérapies ciblées** (*cancérologie*).
  - ✓ Identification de la cible moléculaire par **décryptage du génome** (*à partir de données génétiques*) et utilisation d'outils de **protéomique** (*HMG-CoA reductase, EGFR*).
  - ✓ **Biothérapies** (*anticorps EGFR Cétuximab*)
  - ✓ Modélisation moléculaire ou **méthode in silico**. Concept **clé-serrure** et relation **structure-activité** (*inhibiteurs du rc d'EGFR Géfitinib*).

## Ex → Médicaments dirigés contre EGFR :



- Physiologiquement : **Tyrosines kinases** dans le domaine intra-cytoplasmique du **récepteur transmembranaire** de l'EGFR.
- Cétuximab : **bloque la fixation** de la molécule **sur son récepteur**.
- Géfitinib : **empêche l'autophosphorylation** du récepteur en se fixant sur les **domaines tyrosines kinases**.





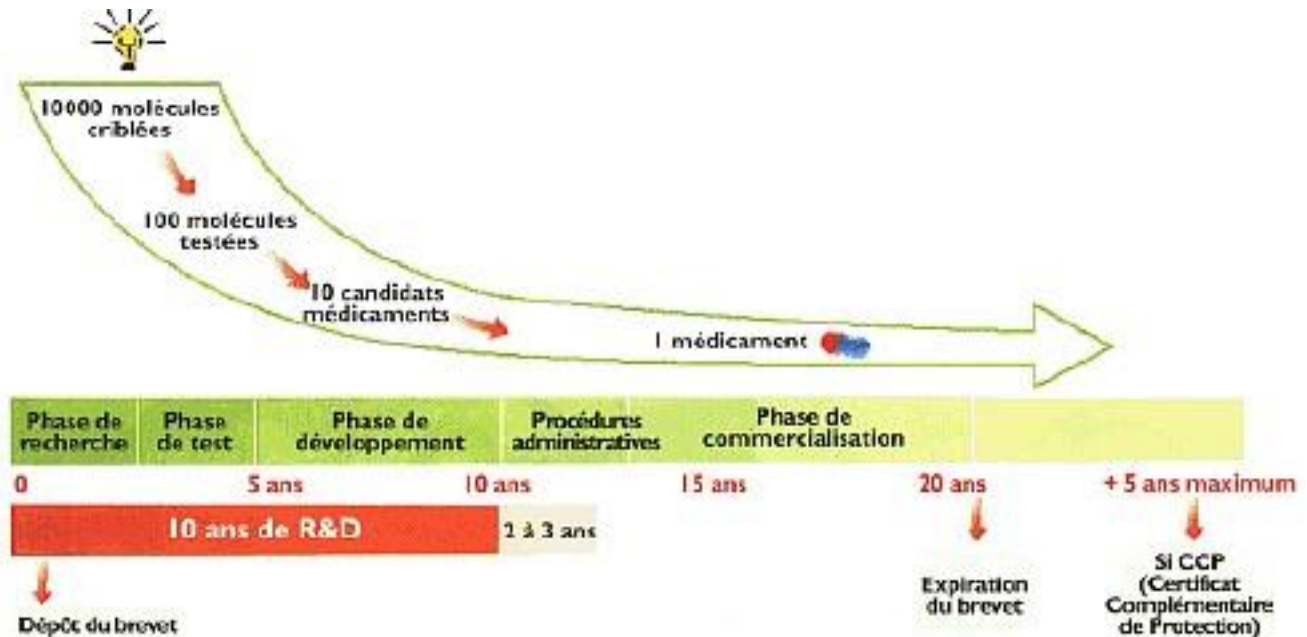
## Modalités de découverte à partir :

- De molécules déjà existantes dont on connaît l'effet thérapeutique :
  - ✓ Recherche des principes actifs de la **même famille** que le médicament chef de file déjà commercialisé.
    - **Optimisation** des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacothérapeutiques.
    - **Moindre investissement financier.**
    - Intérêt pour la santé publique variable.

### III – Sélection des molécules :

3<sup>ème</sup> étape -> **Screening** ou criblage.

- Recherche de la **molécule idéale** ayant un **profil compatible** avec un **développement ultérieur chez l'homme**.
- Screening de **milliers** de composés à **haut débit** pour obtenir **un seul candidat médicament**.





3 phases :

- Screening primaire :
  - ✓ **10 000** composés.
  - ✓ **Premiers tests** pharmacologiques **simples, rapides, reproductibles, peu coûteux**.
  - ✓ Identifie des **touches** puis des **têtes de série**.
  - ✓ **Retour vers le chimiste** pour optimiser la structure (*relation structure-activité*).



3 phases :

- Screening secondaire :

✓ **100** composés.

✓ Tests **plus élaborés plus chers.**

- In vitro (*sur lignées cellulaires particulières*).
- Sur organe isolé.
- Sur modèle physio-pathologique animal (*rat hypertendu*).



3 phases :

- Sélection du candidat médicament :
    - ✓ < **10** molécules.
    - ✓ Choix des **3 ou 4 molécules les plus intéressantes** à développer pour la recherche pré-clinique et clinique.
    - ✓ Possibilité d'obtenir des **molécules plus intéressantes** en développant la **synthèse chimique**.
- ➔ **Essais** pré-cliniques, cliniques et **mise sur le marché**.





## Conclusion :

La recherche de nouveaux médicaments est un **processus long et coûteux** comprenant plusieurs étapes :

- Identification d'une **cible** pertinente.
- Découverte de **molécules actives** sur la cible.
- **Sélection** des molécules pour développement en santé humaine.



# Structures de regulation des médicaments

Pr. Drici

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou  
reproduction est interdite.

# ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) :

The logo for the Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) features the word 'ansm' in a stylized, lowercase font. The letters 'a', 'n', and 'm' are purple, while the 's' is green. The background of the slide includes a photograph of various medical supplies: a blister pack of white tablets, a bottle of white capsules, and several yellow capsules scattered on a white surface.

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

- Etablissement **public administratif** sous la tutelle du **Ministère de la Santé**, financé par une **subvention d'Etat**.
- Créée par la loi du **29 décembre 2011** relative au **renforcement de la sécurité sanitaire** du médicament et des produits de santé. Mise en place le 1er mai 2012.
- Agence d'**expertise**, d'**évaluation**, de **décision** dans la régulation sanitaire des produits de santé.

# ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) :

The logo for the Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) features the word 'ansm' in a stylized, lowercase font. The letters 'a', 'n', 's', and 'm' are purple, while the letter 's' is green.

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

- Chargée de garantir la **sécurité d'emploi**, l'**efficacité** et la **qualité** des produits de santé **tout au long de leur cycle de vie**.
- Fonctionne en **mode matriciel**, surveille le rapport bénéfice / risque, délivre les **AMM** (*Autorisations de Mise sur le Marché*) **nationales**.

# EMA (European Medicines Agency / Agence Européenne du Médicament) :



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Organisme **centralisé** de l'UE dont les décisions doivent être **préalablement validées** par la **Commission Européenne**.
- Délivre les **AMM européennes** et **centralisées** (*valables dans toute l'UE mais les prix sont des prerogatives d'Etat*).





# HAS (Haute Autorité de Santé) :



- Autorité **publique** **indépendante** à caractère **scientifique** dotée de la **personnalité morale**. Créée en **2004**.
- Evalue l'**intérêt médical** des produits de santé, propose ou non le **remboursement** des médicaments par l'**Assurance Maladie**.
- Comprend la **Commission de transparence** qui propose l'inscription sur la liste des **spécialités remboursables** en fonction du niveau de **SMR** et d'**ASMR**.



## SMR (*Service Médical Rendu*) :

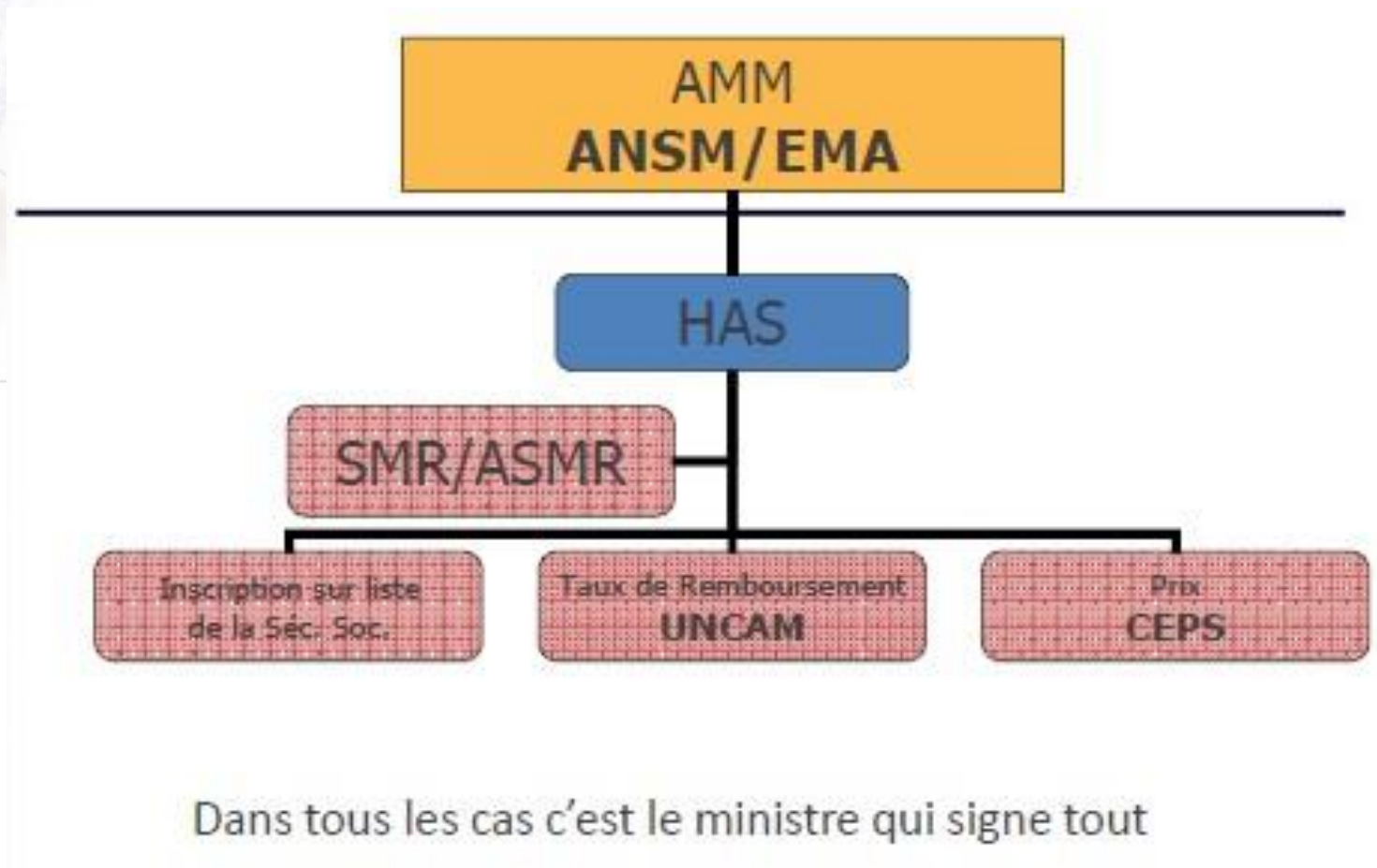
- Dossiers évalués par la **Commission de transparence** de la **HAS** après obtention de l'AMM.
- Évalue le produit **dans sa pathologie** selon **5 critères**, apprécie l'efficacité du produit **dans l'absolu** et non comparativement.
- Permet à l'**UNCAM** de définir le **taux de remboursement**.
- **4 niveaux** de SMR : Important (*majeur*), modéré, faible mais justifiant le remboursement, insuffisant.



## ASMR (*Amélioration du Service Médical Rendu*) :

- Dossiers évalués par la **Commission de transparence** de la **HAS** après obtention de l'AMM.
- Défini par une **évaluation du rapport bénéfice/risque comparativement** à celui des médicaments disponibles dans la même indication thérapeutique.
- Sert de base à l'établissement du **prix** (*pour les médicaments remboursables*) par le **CEPS**.
- **5 niveaux** de ASMR : progrès thérapeutique majeur, amélioration importante, modérée, mineure, absente.

# Résumé :





# QCM Time

:D

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou  
reproduction est interdite.





## QCM 1 – Concernant le médicament :

- A) C'est le seul élément de prise en charge des maladies.
- B) Il est composé d'excipients ayant une activité pharmacologique importante.
- C) Son rapport bénéfice/risque est surveillé par l'ANSM.
- D) Il doit, en règle générale, bénéficier d'une HAS pour être commercialisé.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses.





## QCM 1 – Réponse C :

- A) **Faux** : un des éléments
- B) **Faux** : les excipients sont inertes et n'ont aucune activité pharmacologique.
- C) **Vrai**
- D) **Faux** : d'une AMM (*Autorisation de Mise sur le Marché*).
- E) **Faux**




## QCM 2 – L'identification d'une cible pertinente pour le développement d'un médicament :

- A) Constitue la phase de projet.
- B) Est souvent le fruit du hasard.
- C) Permet l'identification d'un marché potentiel.
- D) Sélectionne des molécules utilisables chez l'homme.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses.



## QCM 2 – Réponse C :

- A) **Faux** : avant-projet (*phase de questionnement*).
- B) **Faux** : les découvertes par hasard sont très rares.
- C) **Vrai**
- D) **Faux** : la sélection des molécules se fait durant le projet.
- E) **Faux**



## QCM 3 – La découverte d'un nouveau médicament à partir d'un processus physio-pathologique connu :

- A) Est fréquente.
- B) Nécessite un décryptage du génome .
- C) Peut utiliser un organe isolé comme modèle.
- D) Est une technique d'avenir.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses.



## QCM 3 – Réponses A, C :

A) **Vrai**

B) **Faux** : processus connu, recherche du génome inutile.

C) **Vrai**

D) **Faux** : concerne la découverte d'un médicament à partir d'une cible moléculaire.

E) **Faux**



## QCM 4 – A propos des structures de régulation :

- A) L'ANSM est une autorité publique indépendante.
- B) L'EMA attribue les AMM européennes et centralisées seule.
- C) La Commission de Transparence de la HAS donne un niveau de SMR et d'ASMR aux médicaments.
- D) Le SMR permet au CEPS de déterminer le taux de remboursement d'un médicament.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses.





## QCM 4 – Réponse C :

- A) **Faux** : L'ANSM est un établissement public sous tutelle du ministère de la Santé.
- B) **Faux** : Après avis de la Commission Européenne.
- C) **Vrai**
- D) **Faux** : UNCAM
- E) **Faux**

Merci pour votre attention !



Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.