

UE 6 : Pharmacologie

(Officiellement « Initiation à la Connaissance du Médicament »)



- 16 cours de 2h
- 25 QCMs
- 25 minutes d'épreuve
- Coefficient 4
- 7 professeurs



« La pharmaco' c'est rigolo ! »

UE 6 : Pharmacologie



(Officiellement « Initiation à la Connaissance du Médicament »)

N°	COURS	PROF
1	Histoire du Médicament	Drici
2	Pharmacocinétique	Garraffo
2bis	Pharmacodynamie	Garraffo
3	Cibles et Mécanismes d'Action du Mdc	Pisano
4	Identification d'une Molécule à Visée Thérapeutique	Braguer
5	Développement et Production du Mdc	Drici
6	Aspects Sociétaux et Economiques du Mdc	Mousnier
7	Structures de Régulation du Mdc	Drici
8	La Prescription Médicale	Fournier
9	Rapport Bénéfice/Risque	Fournier
10	Evaluation, Pharmacovigilance et Pharmaco épidémiologie	Spreux
11	Iatrogénèse Médicamenteuse	Drici
12	Référentiels, Médecine Fondée sur des Preuves	Fournier

Vos tuts' Pharma (UE 6 et UE 14s) :



Marine

=> **Marine83**

Raphaël

=> **Raffio**

Claire

=> **clairou**

Plus sérieusement :



Marine

=> **Marine83**



Raphaël

=> **Raffio**



Claire

=> **clairou**

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**.



⇒ Un élément de la **prise en charge** des maladies, mais pas le seul

Introduction : Définitions

Pharmacologie = science des interactions entre mdc et organismes vivants

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

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**.

Introduction : 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

Introduction : les organismes

HAS = Haute Autorité de Santé, Française

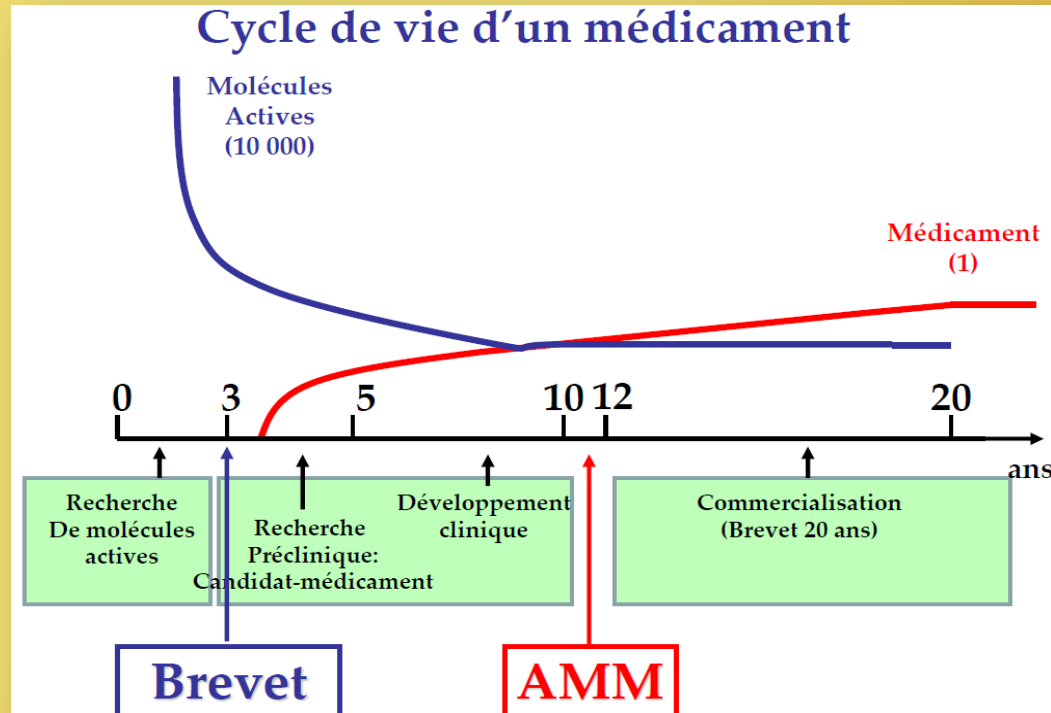
- Englobe la Commission de Transparence qui émet 2 avis :
 - Service Médical Rendu (SMR)
 - Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

UNCAM = définit le **remboursement** selon le **SMR**

CEPS = fixe le **prix** selon **l'ASMR**

Introduction : le cycle de vie du mdc :

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



Introduction : le cycle de vie du mdc :

1) Identification d'une cible :

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

2) Recherche d'une molécule active :

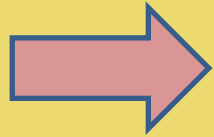
Ex : Les poils de groin de porc contiennent un PA qui ralentit la dégénérescence du cerveau. (exemple tout à fait hypothétique, je précise ^^)

Différentes origines possibles :

- extractions (végétale, animale ...)
- Synthèses
- Biotechnologies
- Dérivés sanguins

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

Introduction : le cycle de vie du mdc :



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 => simple, rapide
- ✓ Screening Secondaire = 100 >> 10 molécules => plus sophistiqué



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



Introduction : le cycle de vie du mdc :

4) Essais Précliniques :

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

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



Introduction : le cycle de vie du mdc :

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



Demande d'AMM (plusieurs procédures possibles)

Introduction : le cycle de vie du mdc :

6) L'AMM et autres joies administratives :

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

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



Commercialisation

Introduction : le cycle de vie du mdc :

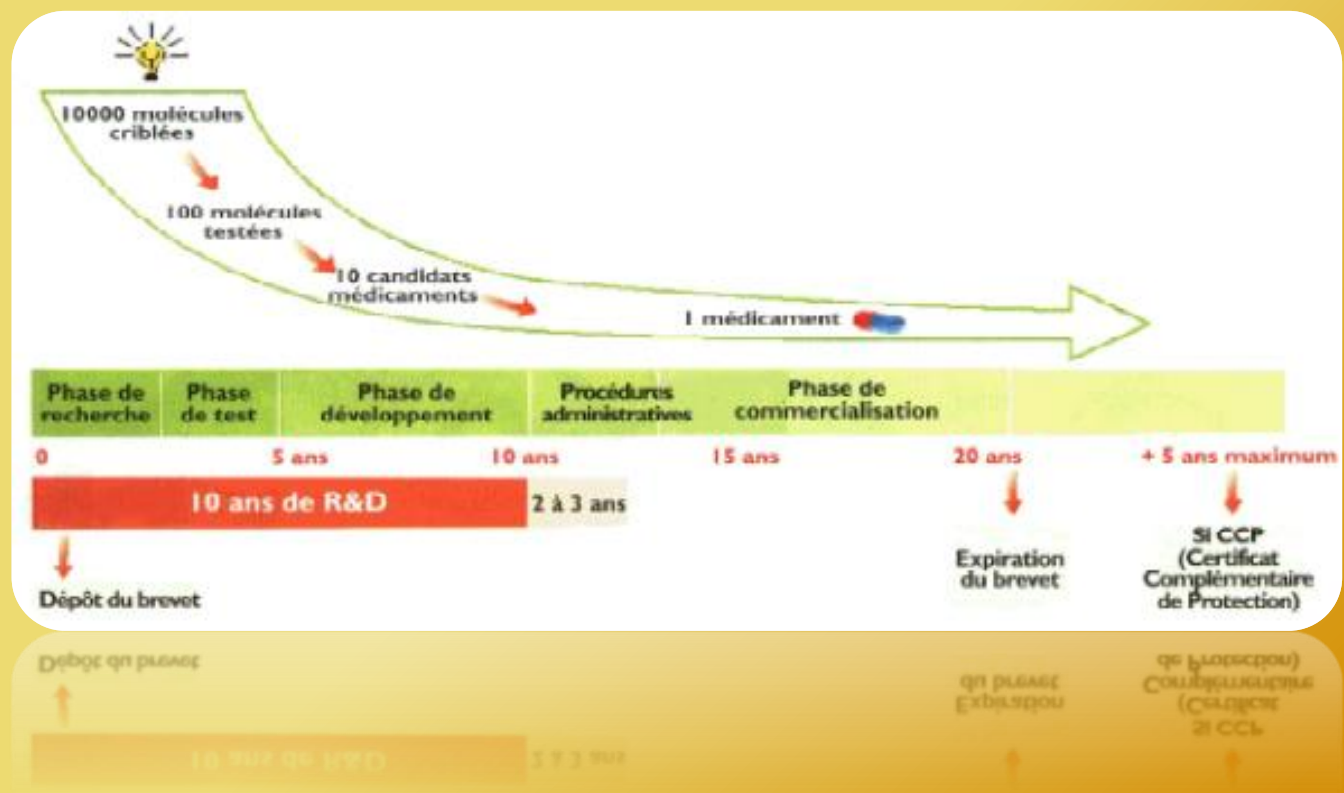
7) Commercialisation, Consommation = 15/20 ans

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

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



Introduction : le cycle de vie du mdc :



Au bout d'un moment, retrait du marché (ou pas).

Petit QCM :

Parmi les propositions suivantes, indiquez les vraies :

- A) Le screening primaire permet de passer de 10 000 molécules potentielles à une dizaine de candidats médicaments.
- B) Certaines propriétés des molécules peuvent être découvertes par hasard.
- C) A l'issue de la totalité de l'étape de développement clinique, on peut demander l'AMM.
- D) La pharmacovigilance débute dès l'étape des essais précliniques.
- E) Toutes les propositions sont fausses.

Petit QCM :

Parmi les propositions suivantes, indiquez les vraies :

A) Le screening primaire permet de passer de 10 000 molécules potentielles à une dizaine de candidats médicaments.

B) Certaines propriétés des molécules peuvent être découvertes par hasard.

C) A l'issue de la totalité de l'étape de développement clinique, on peut demander l'AMM.

D) La pharmacovigilance débute dès l'étape des essais précliniques.

E) Toutes les propositions sont fausses.

Réponse : B

On Récapitule

Identification d'une cible



Recherche de Molécules Actives



Screening

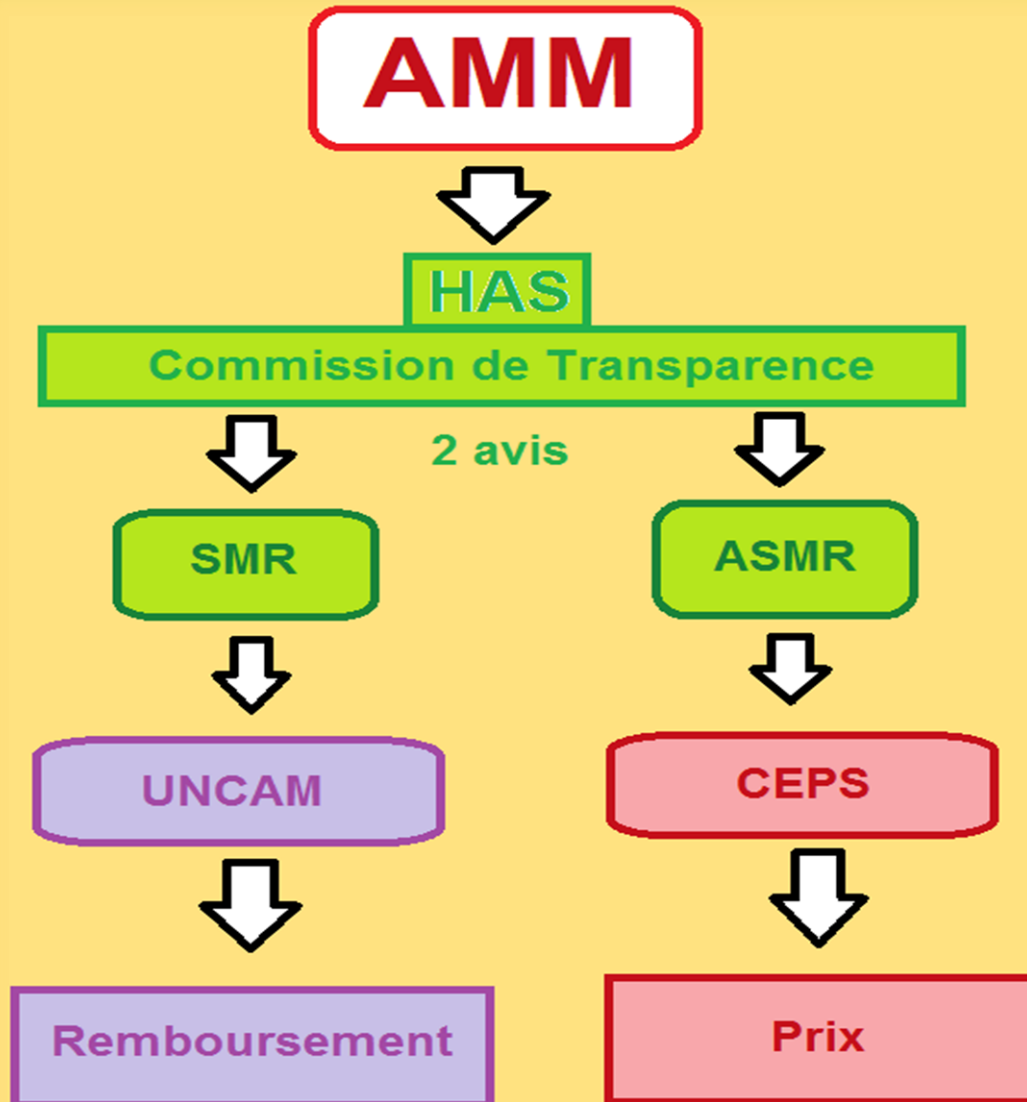


Développement Préclinique



Développement Clinique

On Récapitule



Tut' Rentrée 2014 - Cours n°1 – Pr. Garraffo

Pharmacocinétique (1)

INTRODUCTION

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

**Forme
Pharmaceutique
Adaptée**



**Effet Pharmaco
Thérapeutique**



Médicament

- Principe Actif (PA) + Excipients
- Xénobiotique

⇒ S'en débarrasser



3 étapes

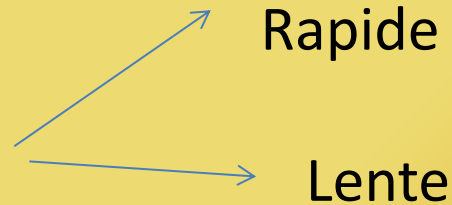
Biopharmaceutique

Pharmacocinétique
(PK)

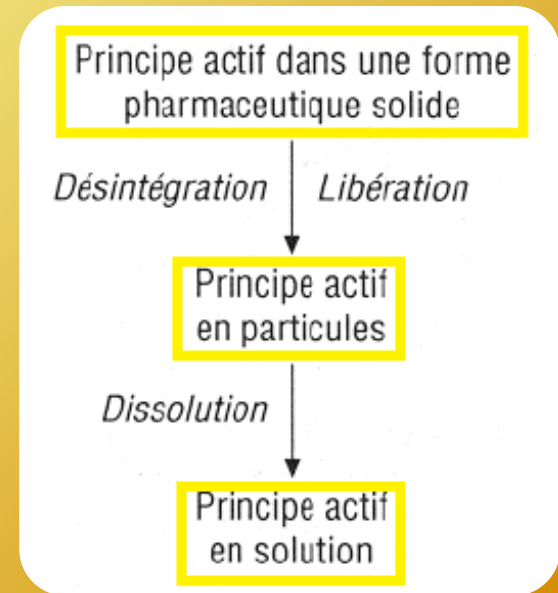
Pharmacodynamie
(PD)

I/ PHASE BIOPHARMACEUTIQUE

1^e = Libération



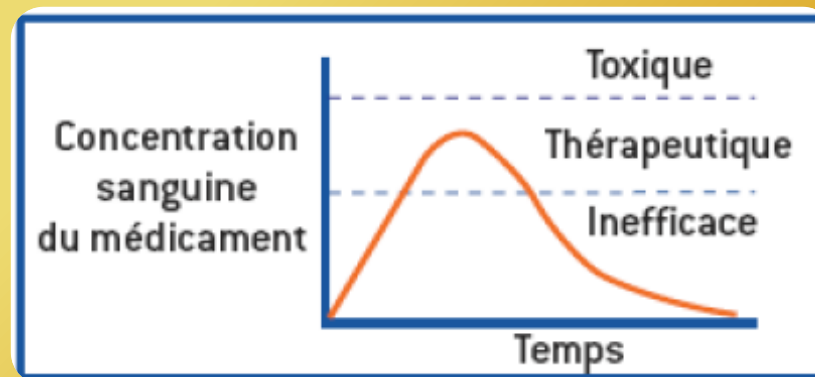
2^e = Dissolution



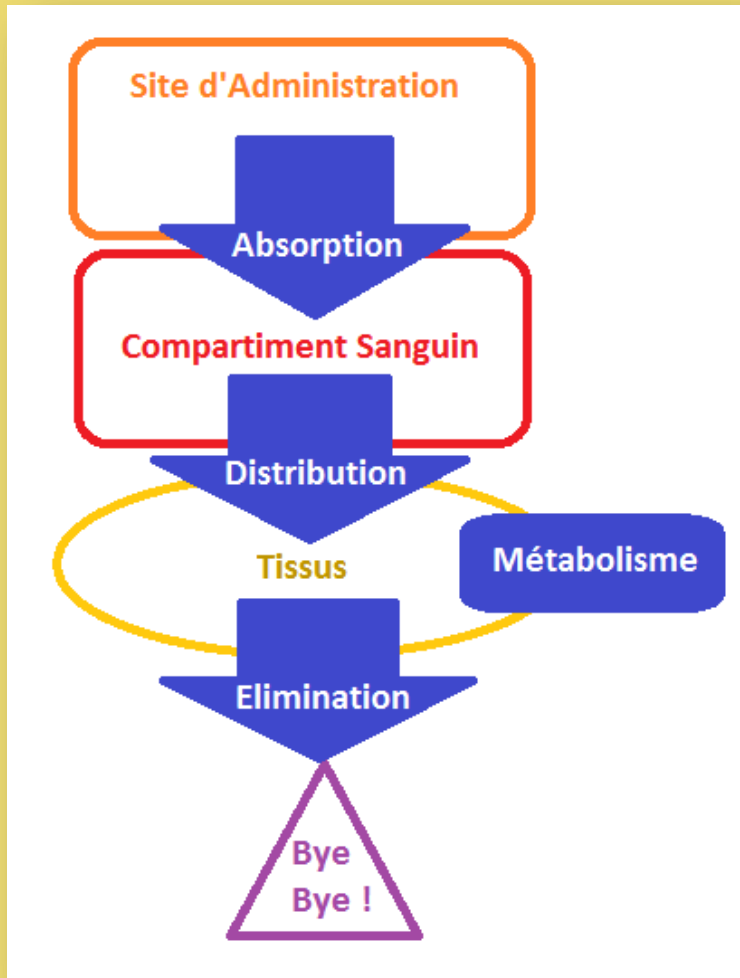
II/ PHASE PHARMACOCINETIQUE

- ⇒ Effets de l'individu sur le médicament
- ⇒ Relation **Dose-Concentration**

POSOLOGIE = DOSE + RYTHME D'ADMINISTRATION



A) 4 étapes CONCOMITANTES



- Absorption
- Distribution
- Métabolisme
- Elimination

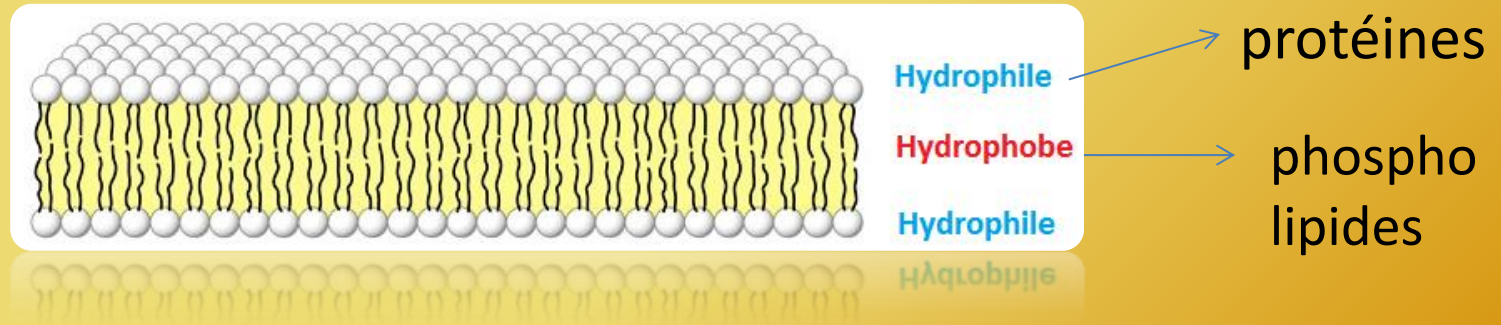
ADME (++++)

- A et E = obligatoires
- A, D, E = franchir barrières

Concomitantes (++++)

PK

B) Franchissement des barrières biologiques :



La membrane facilite le passage des molécules liposolubles.

Mdc = un peu hydrophile et beaucoup lipophile

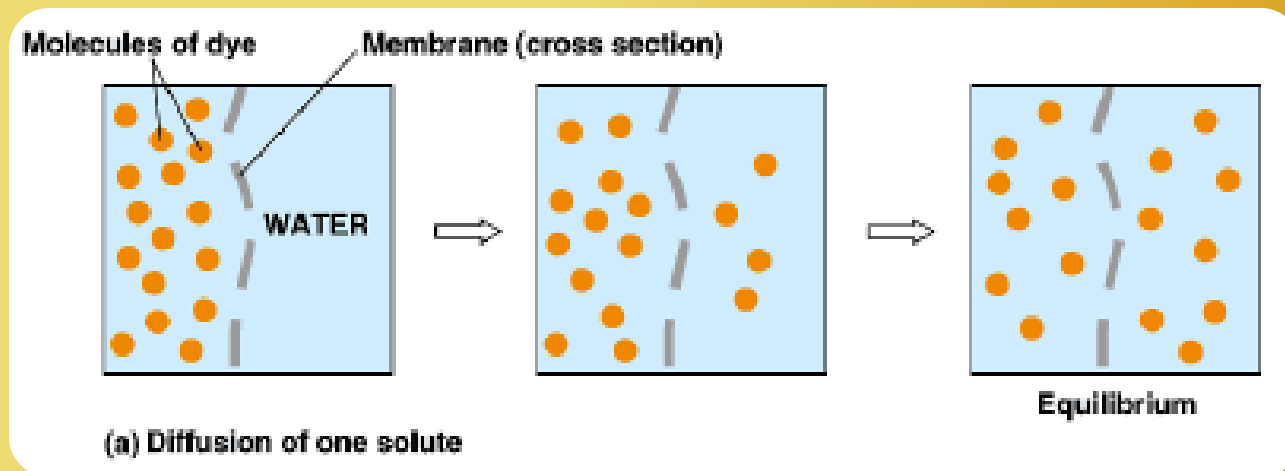


PK

Diffusion passive Transcellulaire :

La + importante = **90%** des échanges

⇒ Selon le **gradient** de Concentration :



Diffusion passive :

⇒ Respect de la **loi de Fick** (voir UE 3B)

⇒ diffusion favorisée si :

- poids moléculaire **peu important**
- gradient **élevé**
- bonne **liposolubilité**
- molécule sous forme libre, **non liée** à une protéine

⇒ non spécifique

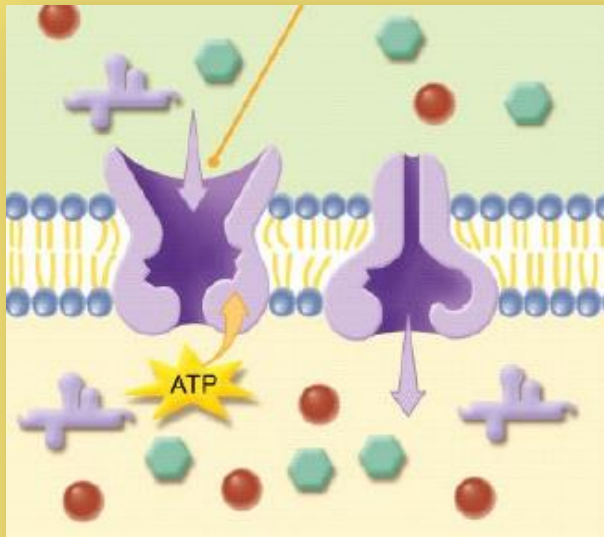
⇒ non saturable

⇒ passive donc pas besoin d'énergie (**sans ATP**)

⇒ pas de compétition entre les molécules

Transporteurs Actifs :

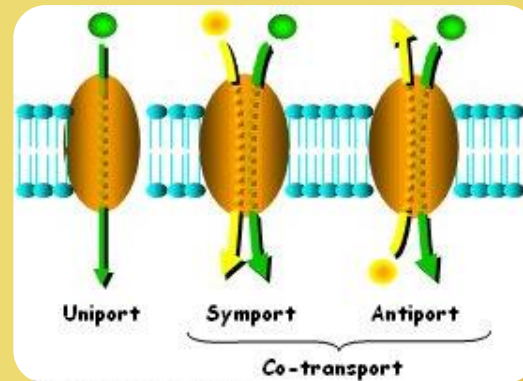
- ⇒ Les médicaments **ne peuvent pas** franchir la mb à cause de leurs **paramètres** (trop gros, pas assez liposoluble)



- ⇒ Transporteurs **actifs** des deux côtés de la mb = trajet entre 2 faces

Transporteurs Actifs :

S'oppose en tous points à la diffusion passive.

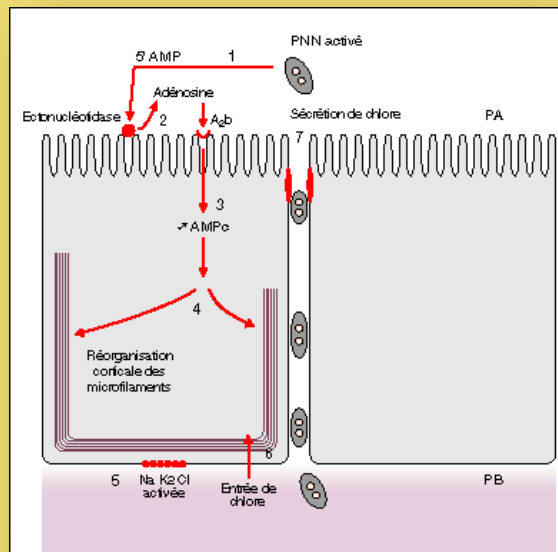


- ⇒ **indépendance** vis-à-vis du gradient de C° (même sens ou contre)
- ⇒ spécifique
- ⇒ saturable
- ⇒ besoin d'énergie (hydrolyse de l'**ATP**)
- ⇒ compétition = plusieurs molécules pour le même transporteur

PK

Voie para cellulaire :

- ⇒ Passage **Passif**
- ⇒ Interstice **entre** 2 cellules
- ⇒ **Petites** molécules
- ⇒ **Hydrophiles** (car passage par un canal aqueux)



Elle passe ?
Oui elle passe !

Weight
Watchers®

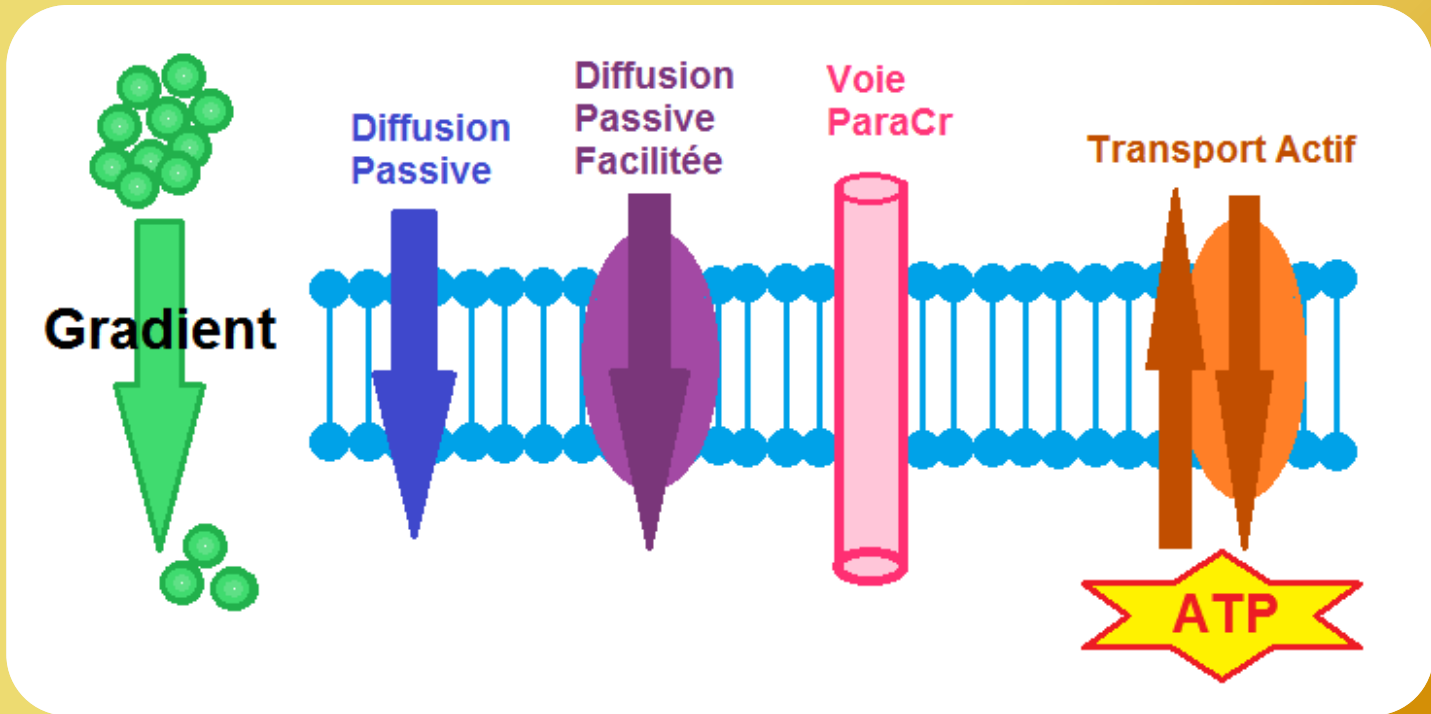
PK

Diffusion passive facilitée
= transport actif indirect

- ⇒ **rare**
- ⇒ peut se faire de manière passive mais **inefficace**
- ⇒ passage par des structures **protéiques**
- ⇒ utilisation d'**énergie** sous forme de gradient de C°

≠ ATP

Bilan :



C) Diffusion et ionisation des principes actifs :

Pour passer, le mdc doit être sous forme non-ionisée.

2 paramètres :

- Le **pKa** de la molécule
- Le **pH** du milieu

- ⇒ Molécules **toujours ionisées** = jamais des mdcs
- ⇒ Molécules **ionisées ou pas** selon le pH = **majorité** des mdcs
- ⇒ Molécules **toujours neutres**

Les mdcs seront toujours des acides/bases faibles, jamais forts (+++)

PK

- Acide faible = + le pH est **bas**, + ils seront **non-ionisés** = *Aspirine*
- Base faible = + le pH est **haut**, + ils seront **non-ionisés** = *Strychnine*

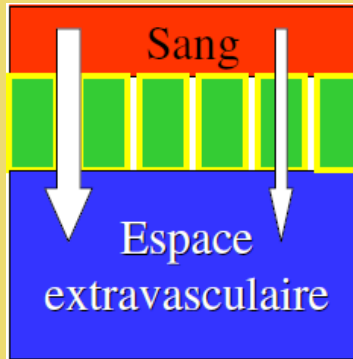
	Acide Faible	Base Faible
pH < pKa	OH = non-ionisé	BH ⁺ = ionisé
pH > pKa	O ⁻ = ionisé	B = non-ionisé

pH

PK

D) Influence de la nature de l'endothélium vasculaire

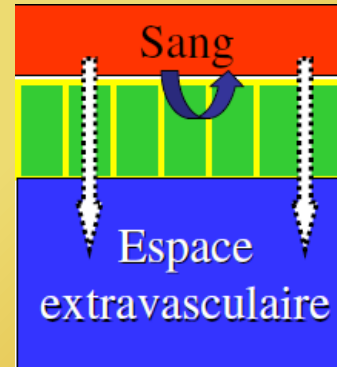
Site "ordinaire"



Endothélium fenestré

Majoritaire

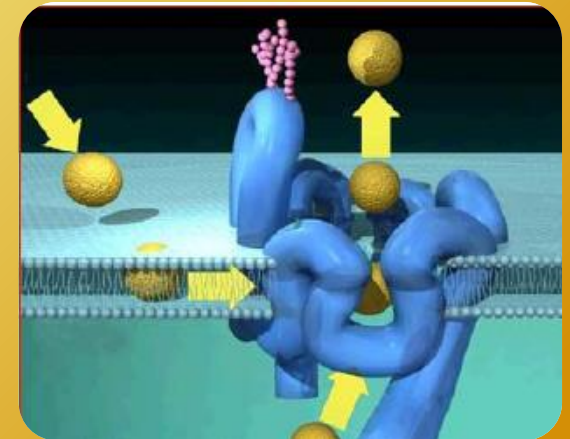
Site "spécialisé"



Endothélium avec jonctions cellulaires étroites

- Prostate
- Œil
- Testicules
- **SNC**
- Placenta

- ❑ barrières à l'**absorption** = rôle dans l'efficacité thérapeutique
- ❑ déterminants de la **distribution** tissulaire
- ❑ 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.



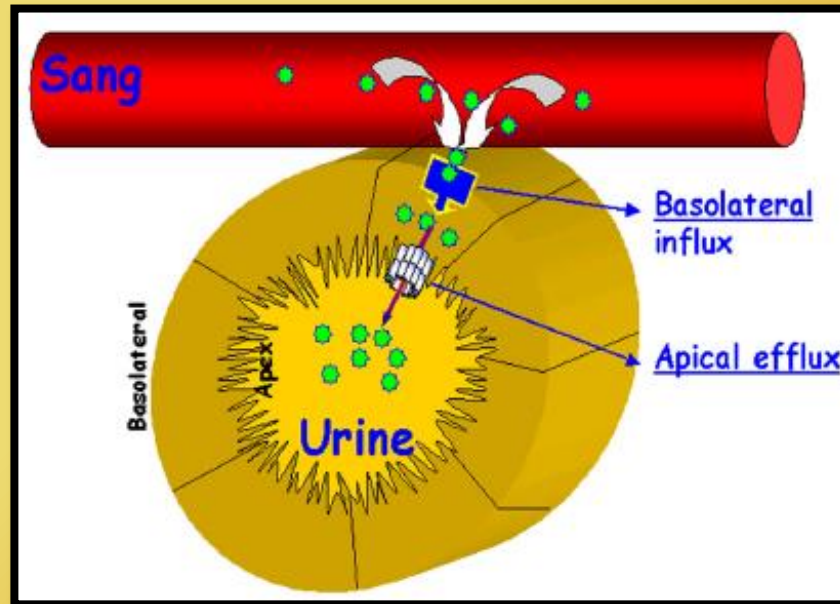
Localisation Anatomique :

- Intestins → Biodisponibilité
- Foie → Métabolisme, sécrétion biliaire, activité et hépatotoxicité
- Reins → Sécrétion rénale, néphrotoxicité
- SNC → Activité et toxicité centrales
- Lymphocytes → Accès aux cibles thérapeutiques
- Adipocytes → lipodystrophies?

Localisation Cellulaire :

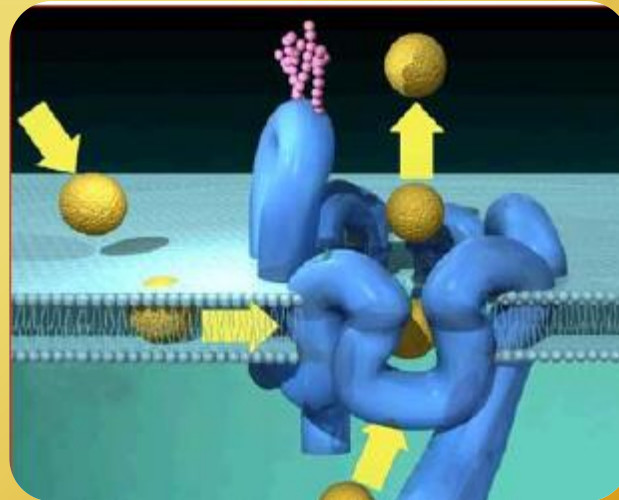
Pôle basal = extraction du sang vers les cellules = **INFLUX**

Pôle apical = sortie du médicament de la cellule = **EFFLUX**



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)



PK

Exemple de la P-Gp :

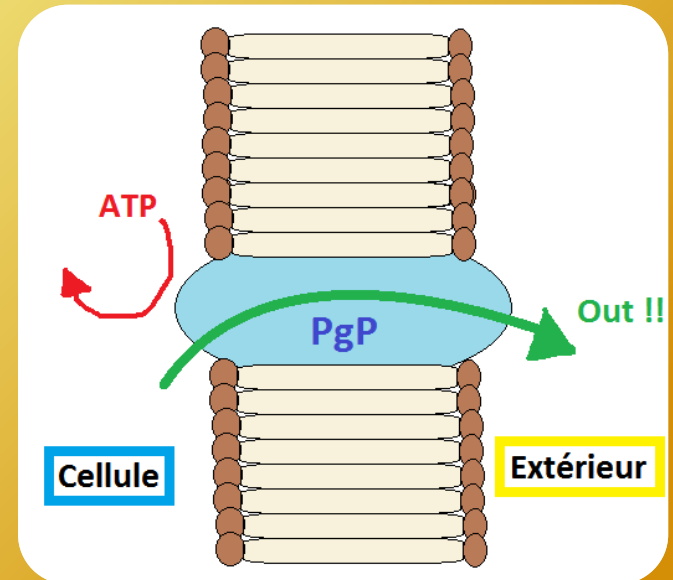
- ⇒ Protéine **transmembranaire** largement répandue
- ⇒ Transporteur d'**efflux** (hydrolyse d'ATP)

Impliquée dans nombreux cas de **résistance** aux traitements (cellules qui développent de nombreuses PgP donc le **mdc ressort** et n'est **plus efficace**).

⇒ **Ritonavir®**

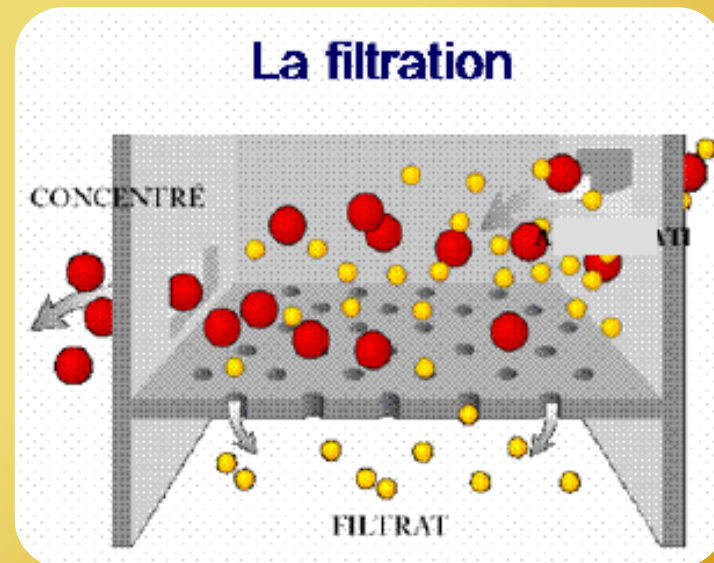
- Inhibe la PgP pour piéger le mdc dans la €
- Agit comme booster pharmaceutique

+ on aura de PgP, + grandes seront les capacités d'élimination.



Autres modes de transport :

- ⇒ Endocytose
- ⇒ Exocytose
- ⇒ Filtre Poreux = passif, concernant surtout filtration glomérulaire

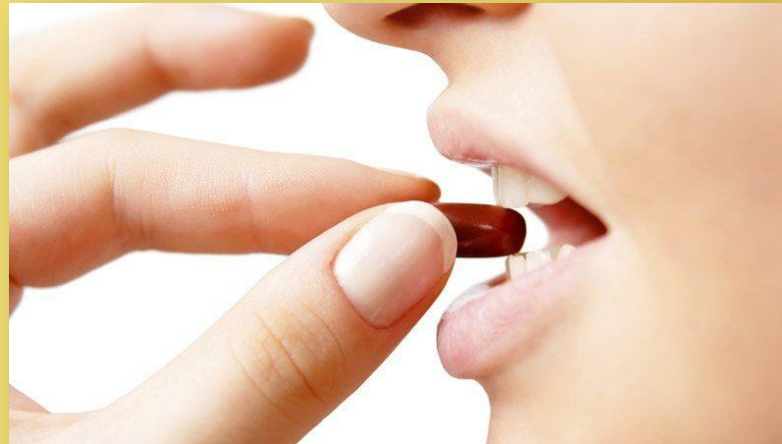


Pour traverser facilement :

- Petite Molécule
- Non Ionisée
- Grand Gradient de Concentration
- Liposolubilité
- Forme Libre
- Endothélium Fenêtré

+ Rôle des transporteurs actifs dans les 4 étapes ADME

III/ L'ABSORPTION



Définition : **pénétration** du mdc dans l'organisme = passage du **principe actif** du site d'administration au **compartiment sanguin**

- Processus **passifs ou actifs**
- Accompagnés de perte d'une partie de la dose administrée (100% = rare)
- **Phase limitante** pour le traitement

Voies générales :

- amènent le mdc dans le **sang** => distribution dans **tout l'organisme**

Exemples : IV, IA, sous-cutanée, nasale, sublinguale

PK - Absorption

Voies locales :

Le **but 1^{er}** n'est **pas** le passage du PA dans la **circulation systémique**, mais plutôt un **effet local**.

- voie **inhalée** (majorité local avec petit passage dans le sang)
- voie **oculaire**
- voie **cutanée/transdermique** (déconseillé chez le nourrisson car peau trop fine)

- voie **intra articulaire**
- voie **intra-thécale**
- cas particuliers de la **voie IA** (microbilles pour bloquer le PA ds une zone)

PK - Absorption

A/ Voies Parentérales :

Ne passent PAS par le tractus digestif.

Obligatoires pour les produits **non-absorbés** par le TD :

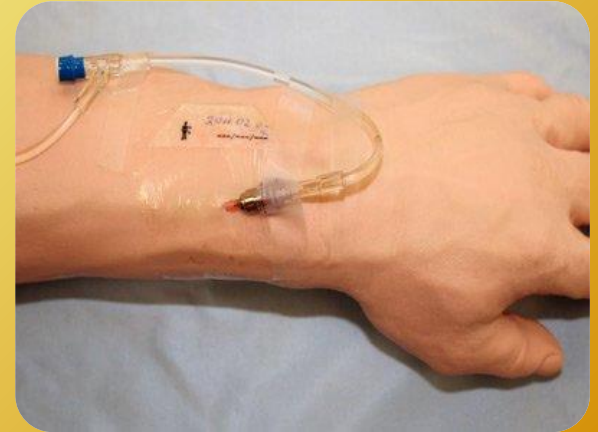
- hormones polypeptidiques, détruites par les sucs gastriques (insuline)
- situations pathologiques (vomissements ininterrompus)

Inconvénients :

- Risque Septique Important
- Intolérance (Réaction Inflammatoire)
- Douleur

Intraveineuse (IV) :

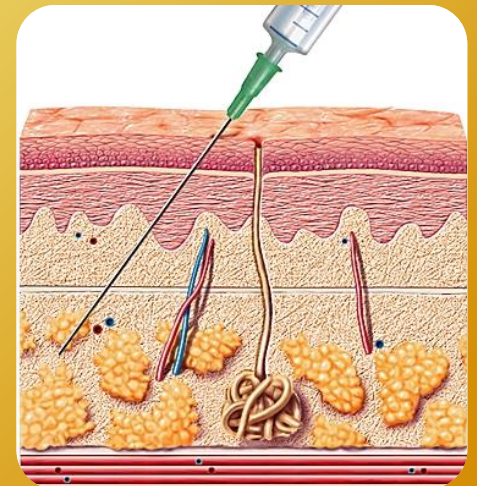
- ❑ Pas de franchissement de la barrière = directement dans le sang
 - ❑ Pas d'Absorption
 - ❑ Certitude de la zone administrée (100%)
 - ❑ Bien adapté à l'urgence car le mdc arrive rapidement aux sites d'intérêt
- ❖ Chez les enfants, pas de volume trop conséquent car veines fragiles



Intra-musculaire/sous cutané:

Avantage = Possibilité d'auto-injection
(diabétiques)

Inconvénients = volume injectable limité
vitesse d'absorption variable
(organe, débit, propriétés du mdc)



- ❖ Déconseillée pour les personnes alitées car muscle inactif donc mauvaise répartition du mdc

Intra-artérielle (IA) :

- mdc toxiques ou agressifs (cancers)
- produits de contraste pour radiographie

Péridurale:

- diminution des douleurs pour l'accouchement

Sous arachnoïdienne :

- rachianesthésie complète
- oncologie
- antibiothérapies

Intra-péritonéale:

- grde surface d'échange
- alternative à IV

Recap : Voies Parentérales

- ✓ Intra Veineuse
- ✓ Intra Artérielle
- ✓ Intra Musculaire / Sous Cutané
- ✓ Péridurale
- ✓ Sous arachnoïdienne
- ✓ Intra Péritonéale

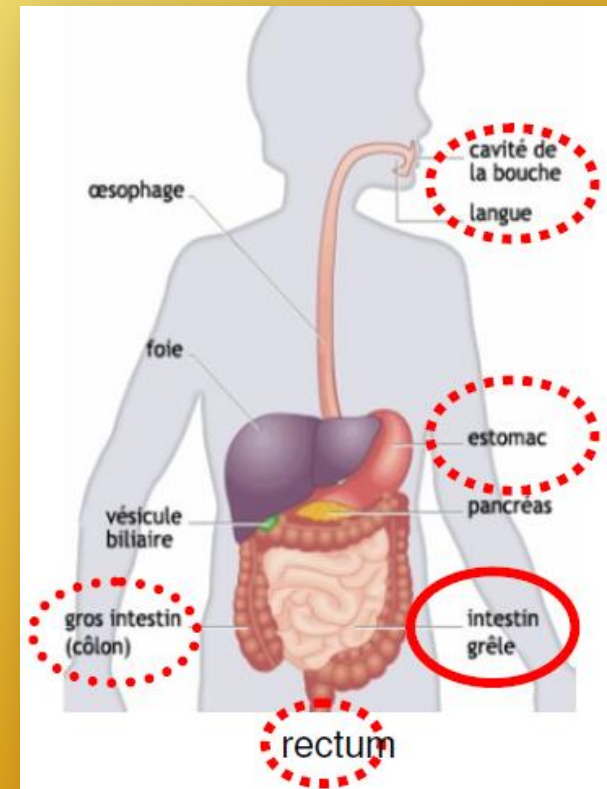
PK - Absorption

B/ Voies Entérales :

Passent par le **tractus digestif**.

Voie Orale = Per Os :

- ⇒ la + courante
- ⇒ mdc pris par la **bouche** et parcourt tout le TD, où il est absorbé (à tous les niveaux)
- ⇒ processus majoritairement **passifs**

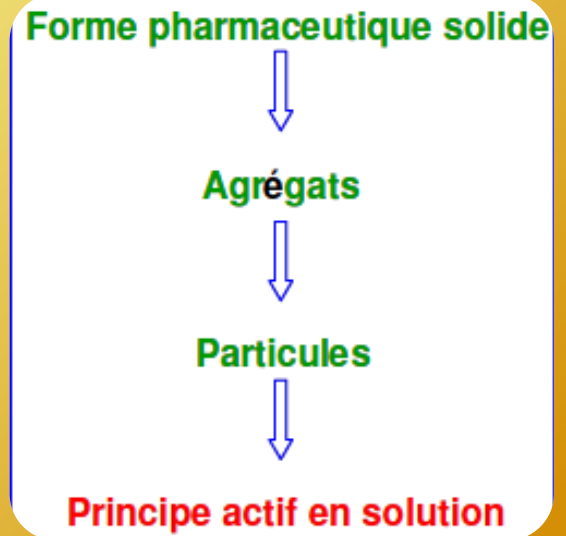


PK - Absorption

Voies Entérales :

Phénomènes Intra Luminaux :

- ⇒ **Solubilisation** du Mdc
- ⇒ **Dégradation** du PA dans le Tube Digestif
- ⇒ Selon **propriétés physico-chimiques** (pH, pKa, absorption ou pas)

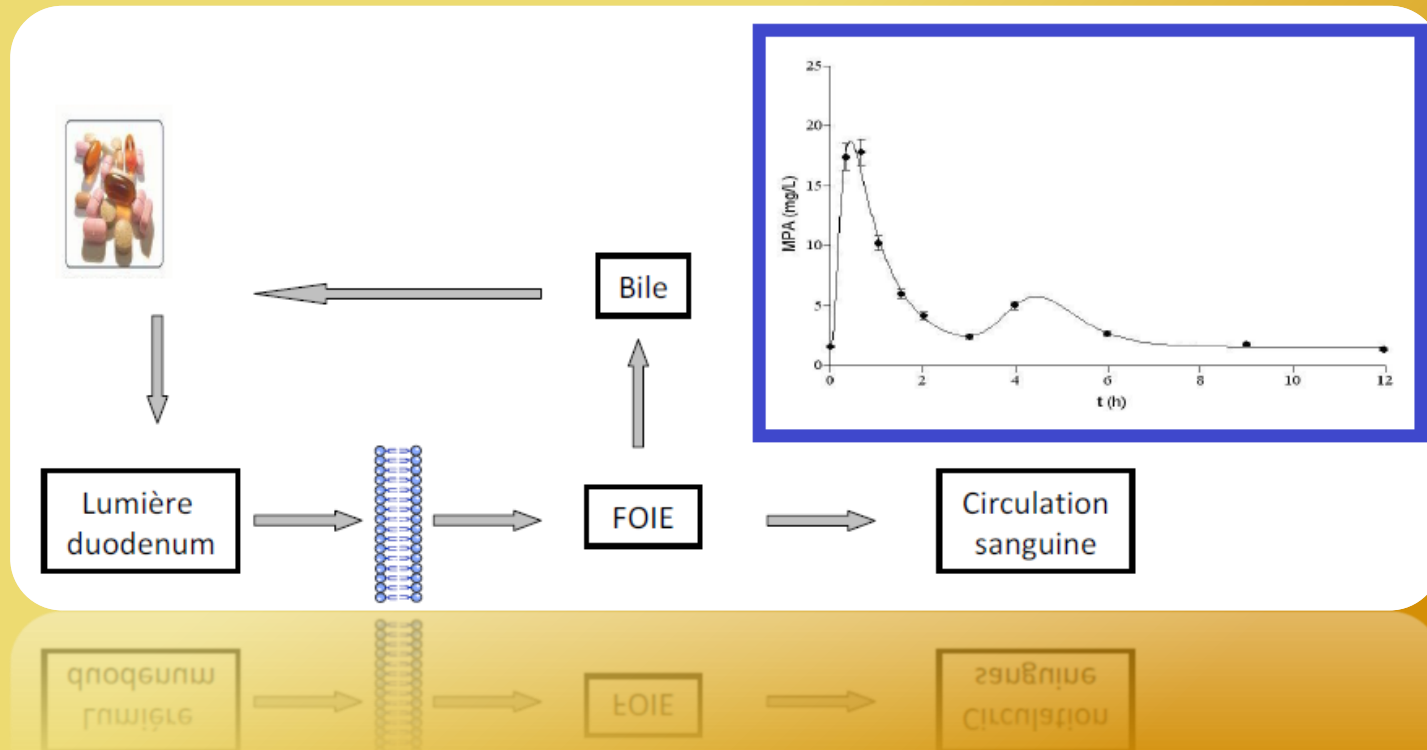


PK - Absorption

Voies Entérales :

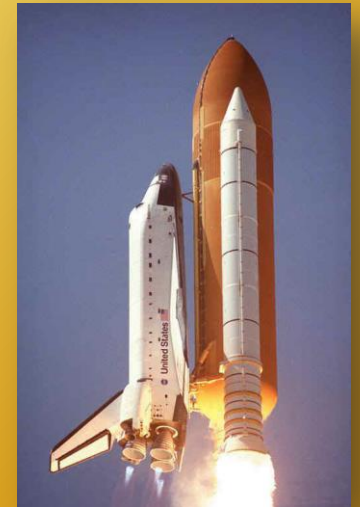
Cycle Entéro-Hépatique :

Boucle de réabsorption du mdc, capté par le foie puis resécrété dans la bile.



Voie Rectale :

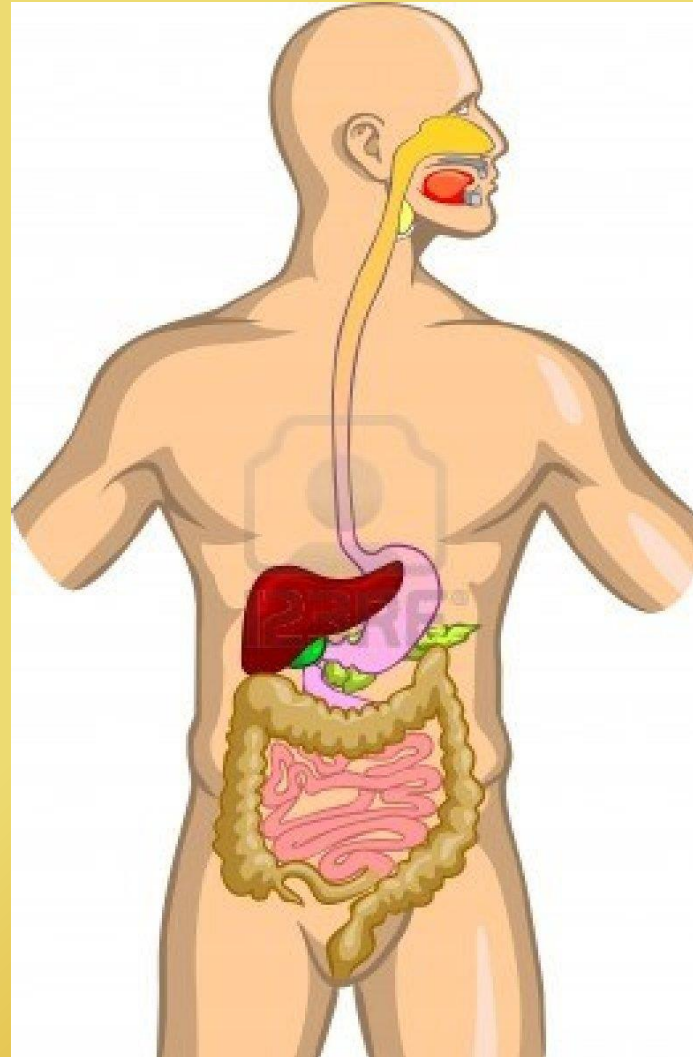
- contourner les effets des sucs gastriques
- passage **très partiel**
($\approx 30\%$ de la dose administrée passe dans le sang via les veines hémorroïdaires)
- on ne peut **jamais prédire** avec **exactitude** la quantité qui passe dans le sang



Voie intéressante chez les enfants car action rapide sans besoin de coopération

PK - Absorption

Recap Voies Entérales :



✓ Orale
= Per Os

✓ Rectale

PK - Absorption

C/ Autres Voies d'Administration :

Voie Nasale :

- activité locale, vasoconstricteurs de la muqueuse
- traitements flash de la migraine

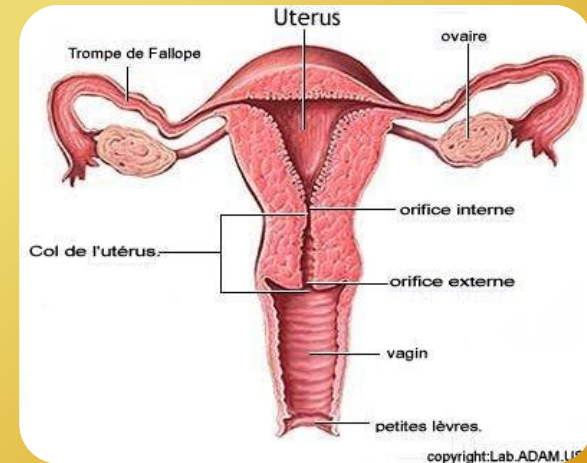
Voie Transdermique :

- anti-inflammatoires (pas d'EPP)
- hormones (ménopause)



Voie Conjonctivale :

Voie Utérine



Voie Vaginale

Voie Pulmonaire

PK - Absorption

D/ Effet de Premier Passage :

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



Petit QCM :

Vous êtes en P2, au service d'accueil des urgences pédiatriques de Lenval. Noé, un nourrisson de 3 semaines, arrive en piteux état, atteint de convulsions.

- A) C'est une situation d'urgence, il faut donc lui injecter un grand volume de médicament par intra-veineuse.
- B) Il vaudrait mieux lui administrer le remède approprié par voie transdermique.
- C) Noé va sûrement goûter à la joie intense d'être soigné par suppositoire.
- D) La voie rectale fait d'ailleurs partie des voies entérales, car passant par le tractus digestif.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses.

Petit QCM :

Vous êtes en P2, au service d'accueil des urgences pédiatriques de Lenval. Noé, un nourrisson de 3 semaines, arrive en piteux état, atteint de convulsions.

A) C'est une situation d'urgence, il faut donc lui injecter un grand volume de médicament par intra-veineuse.

B) Il vaudrait mieux lui administrer le remède approprié par voie transdermique.

C) Noé va surement goûter à la joie intense d'être soigné par suppositoire.

D) La voie rectale fait d'ailleurs partie des voies entérales, car passant par le tractus digestif.

E) Les réponses A, B, C et D sont fausses.

Réponse : CD

Petit QCM :

A propos du devenir du médicament dans l'organisme :

- A) Le principe actif peut traverser les membranes en se liant aux protéines vasculaires.
- B) Le passage du compartiment sanguin aux tissus est caractérisé par la phase de Distribution.
- C) Il est difficile d'accéder au SNC car il est protégé par des cellules très serrées : c'est une zone "protégée" du corps, tout comme les testicules ou la prostate.
- D) Lors d'une administration par voie locale, le but premier n'est pas le passage dans la circulation systémique.

Petit QCM :

A propos du devenir du médicament dans l'organisme :

A) Le principe actif peut traverser les membranes en se liant aux protéines vasculaires.

B) Le passage du compartiment sanguin aux tissus est caractérisé par la phase de Distribution.

C) Il est difficile d'accéder au SNC car il est protégé par des cellules très serrées : c'est une zone "protégée" du corps, tout comme les testicules ou la prostate.

D) Lors d'une administration par voie locale, le but premier n'est pas le passage dans la circulation systémique.

Réponse : BCD

Fin

Merci de votre attention !!!

Le mot de la fin « La pharmaco' c'est rigolo ! »