

PHARMACIE

Introduction au Médicament

Partie 2

Terminale santé

I. Les différentes phases de développement du médicament

4) L'autorisation de Mise sur le marché-Autorisation de vente

Une fois que tous les tests ont été effectués et qu'ils sont concluants, les industries vont pouvoir le commercialiser et pour cela il va falloir une AMM (autorisation de mise sur le marché). Cette AMM permet la commercialisation et assure la sécurité du médicament.

L'industrie donne un dossier soigné à l'ANSM pour demander une AMM qui concernera toute la France, soit le dossier peut être déposé auprès de l'ELA pour que l'AMM concerne tout le territoire européen.

Le dossier à donner pour obtenir l'AMM comprend plusieurs parties :

- Une partie administrative
- Une partie qui concerne la qualité du produit (respect des normes et bonnes pratiques de fabrication)
- Une partie information pré-clinique
- Et enfin une partie information clinique

Il va falloir également élaborer des documents spécifiques au médicament comme :

- Le résumé des caractéristiques du produit
- Notice patiente

Le brevet obtenu par les industriels à une durée **LIMITÉE** : 8 à 10 ans avant que cela tombe dans le domaine public (comme les vieux livres)

Margauxnade

Détermination du prix d'un médicament :

On va avoir deux situations différentes :

- Soit le médicament est non remboursé et donc le prix est fixe
- Soit le médicament est remboursé alors le prix va être contrôlé et établi en avance

Dans le cas d'un médicament remboursé, il va y avoir plusieurs autorités qui vont choisir le prix ainsi que le taux de remboursement :

- La haute autorité de santé (**HAS**) va évaluer :
 - L'intérêt médical du médicament via la commission de transparence
 - Détermination de l'ASMR (de 1 à 5) : permet de savoir le progrès de ce médicament par rapport aux autres déjà proposés sur le marché
- Le comité économique des produits de santé (**CEPS**) est l'organisme interministériel qui va négocier et fixer le prix avec les laboratoires/industries
- L'Union Nationale des caisses d'Assurance maladie (**UNCAM**) va permettre de fixer le taux de remboursement

Le prix d'un médicament n'est donc pas choisi au hasard, il y a plusieurs critères précis qui permettent de trouver un prix adapté. On retrouve notamment plusieurs critères comme l'ASMR, le prix de vente dans les autres pays européens, le volume de vente prévu etc. Il va falloir également inclure des critères territoriaux afin de sécuriser l'approvisionnement et éviter tout type de rupture.

5) La vie du médicament une fois commercialisé

La tolérance et l'activité des médicaments continuent d'être évaluées même après la mise sur le marché. Une fois commercialisé, la population étant beaucoup plus grande que celle des essais cliniques, il se pourrait qu'il y ait des effets secondaires très rares, c'est pourquoi il faudra surveiller même après commercialisation les médicaments.

Les études cliniques dites « en vie réelle » permettent de documenter l'efficacité des traitements en condition réelle d'utilisation.

II. Qu'est-ce qu'un médicament

Un médicament est composé de plusieurs éléments :

- Le principe actif (PA)

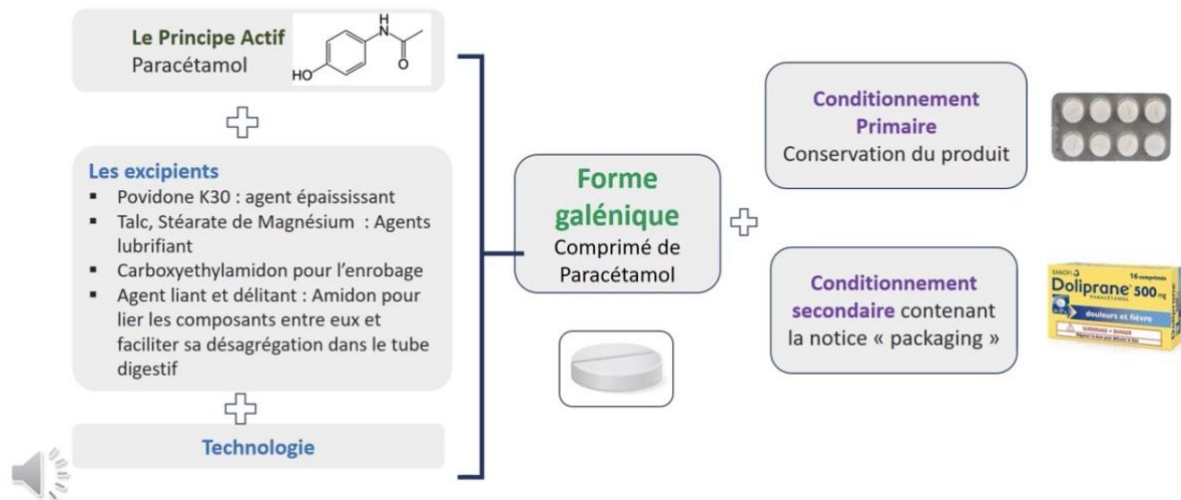
C'est le support de l'activité thérapeutique, c'est l'élément clé, il s'agit de la molécule ou de la substance qui détient l'activité pharmacologique.

- Les excipients

Ce sont des substances totalement dépourvu d'activité thérapeutique, ils vont faciliter la fabrication, l'administration et la conservation du médicament. (exemples: arômes dans les médicaments)

C'est cet ensemble associé aux technologies de fabrication qui constitue ce qu'on appelle la forme galénique.

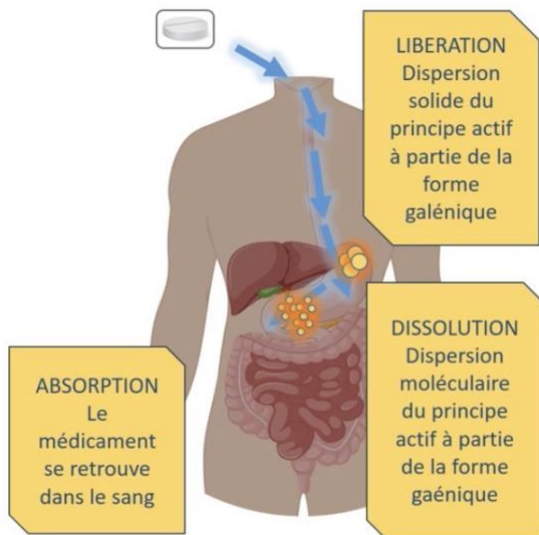
Un exemple : Doliprane® 500 mg comprimés



III. Phase biopharmaceutique

Cette phase intervient après l'administration du médicament, c'est-à-dire après son ingestion. Cette phase se nomme également la phase LDA (libération, dissolution, absorption)

Il ne faut pas confondre administration et absorption. L'administration c'est le terme qui désigne la prise du médicament, alors que l'absorption désigne la dissolution du médicament dans le sang.



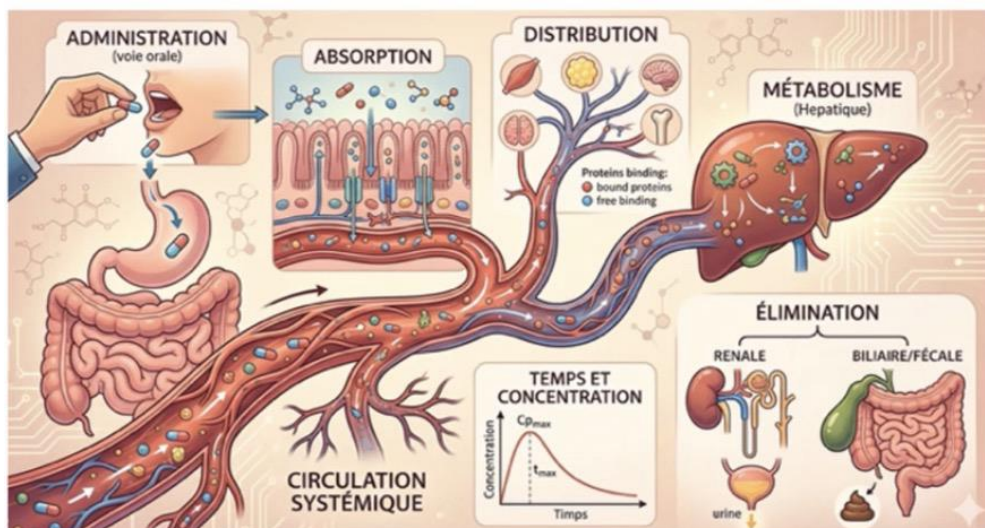
Le principe actif va être libéré de sa forme galénique généralement aura niveau de l'estomac grâce à l'acidité gastrique.

Le médicament va ensuite se dissoudre dans les liquides digestifs, pour ensuite être absorbé et arriver dans la circulation sanguine.

IV. Phase pharmacocinétique (le voyage du médicament)

Une fois arrivé dans la circulation sanguine, l'objectif du PA va être d'atteindre la cible thérapeutique ou le médicament doit exercer son action pharmacologique.

Pour atteindre la cible, le principe actif va emprunter la circulation sanguine, ça lui permettra l'accès à tous les organes du corps humain.



Margauxnade

A) Absorption

La première phase de la pharmacocinétique c'est la phase d'absorption, elle se définit comme le passage du principe actif dans le sang. Le PA doit traverser à la fois des membranes et des cellules avant d'arriver dans la circulation sanguine.

Par exemple si on prend un médicament par voie orale, le principe actif doit traverser la membrane digestive.

Le lieu privilégié ou à lieu la phase d'absorption pour la voie orale (= voie per os) c'est l'intestin. L'intestin détient une très grande surface d'absorption grâce aux nombreuses villosités de sa paroi. Également c'est le lieu privilégié car il se trouve à proximité de la circulation sanguine. C'est donc un milieu d'échange intéressant entre le milieu digestif et le milieu sanguin.

B) Distribution ou diffusion

Une fois dans la circulation sanguine, le médicament voyage dans le corps humain grâce à la circulation systémique. Le sang est un moyen de transport du médicament vers les tissus ou les organes dans lesquelles il doit exercer son action sur la cible pharmacologique. Le médicament est souvent transporté grâce à une fixation à une protéine plasmatique contenu dans le sang.

C) Le métabolisme

La troisième étape c'est le métabolisme. Tout d'abord il faut comprendre que pour notre organisme un métabolisme est considéré comme une substance étrangère, le corps va donc vouloir l'éliminer. La phase de métabolisme aussi appelée phase de biotransformation consiste en la transformation chimique du médicament.

L'objectif va être :

- Rendre le médicament inactif
- Faciliter l'élimination du médicament

Le lieu privilégié du métabolisme pour les médicaments c'est le **FOIE**

Pourquoi le foie ?

Le foie contient des enzymes qui seront responsable du métabolisme comme les cytochromes P450 ou encore les UGT (UDP-glucuronosyltransférase). Le résultat de cette transformation est un produit de dégradation que l'on appelle **MÉTABOLITE**.

Margauxnade

Le foie c'est le siège principal des interactions médicamenteuses.

Ce métabolisme fait partie du cycle de vie d'un médicament : la dose normalement administrée tient compte de cette partie dégradée et la dose restante reste efficace pour traiter la maladie.

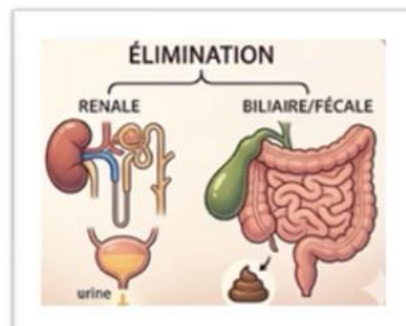
Cependant, d'autres médicaments peuvent inhiber ou induire des enzymes responsables du métabolisme du médicament.

Ex :

- Si un médicament A occupe les enzymes responsables de la dégradation du médicament B, le médicament B sera moins dégradé par rapport à son métabolisme normal -> Sa concentration va augmenter -> risque de surdosage.
- Si un médicament A induit (multiplie) les enzymes responsables de la dégradation du médicament B, le médicament B sera davantage dégradé par rapport à son métabolisme normal et donc sa concentration va diminuer risque d'inefficacité.

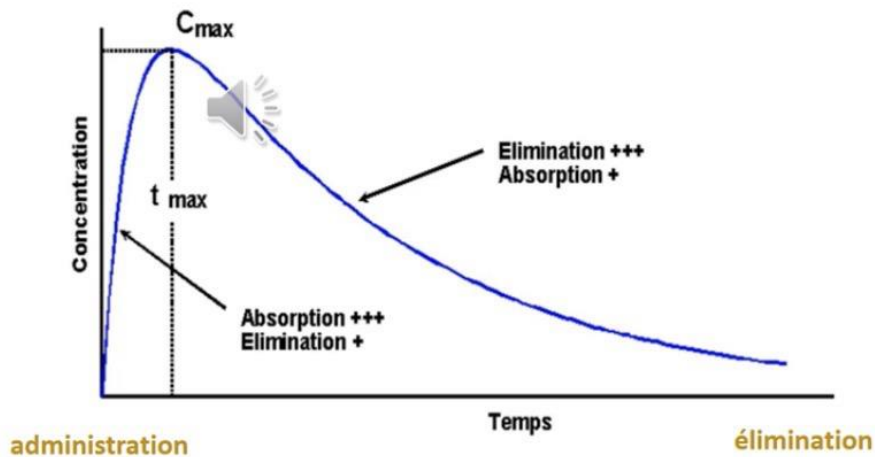
D) Élimination

L'élimination représente la sortie définitive du médicament de l'organisme. Il existe deux voies d'élimination, soit par voie urinaire après un passage par les reins car c'est l'organe de filtration du sang soit par voie biliaire puis fécale.



E) Le profil pharmacocinétique

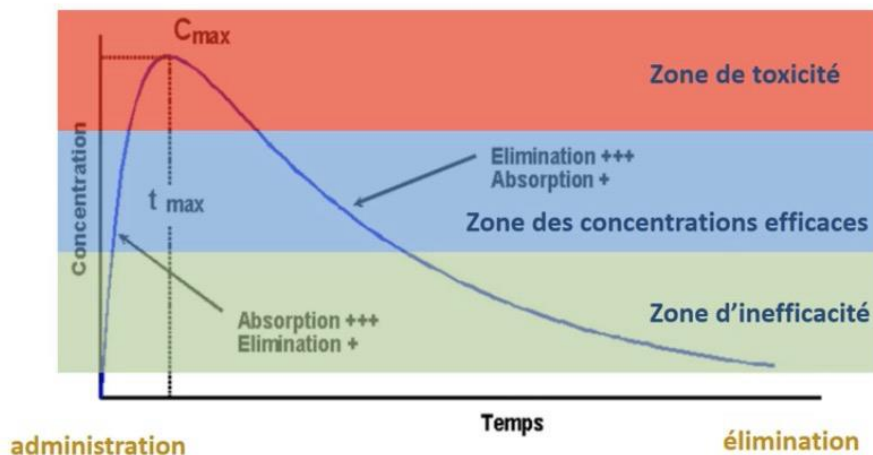
Un profil pharmacocinétique est spécifique à chaque médicament, c'est le suivi de la concentration sanguine du médicament en fonction du temps. C'est l'étude de la concentration de son administration jusqu'à l'élimination.



La courbe représente donc la concentration du médicament dans la circulation sanguine, de son administration à son élimination. On analysera cette courbe qui nous donnera des caractéristiques intéressantes soit pour le suivi thérapeutique soit pour l'analyse au cours de l'essai clinique.

F) Notion de marge thérapeutique

Une marge thérapeutique c'est les zones de concentration pour lesquelles on a de l'efficacité sans avoir de toxicité. Cette marge thérapeutique est située entre une valeur haute au-delà de laquelle on aura des risques d'apparition de toxicité et une valeur basse dans laquelle on a un risque d'inefficacité du produit.



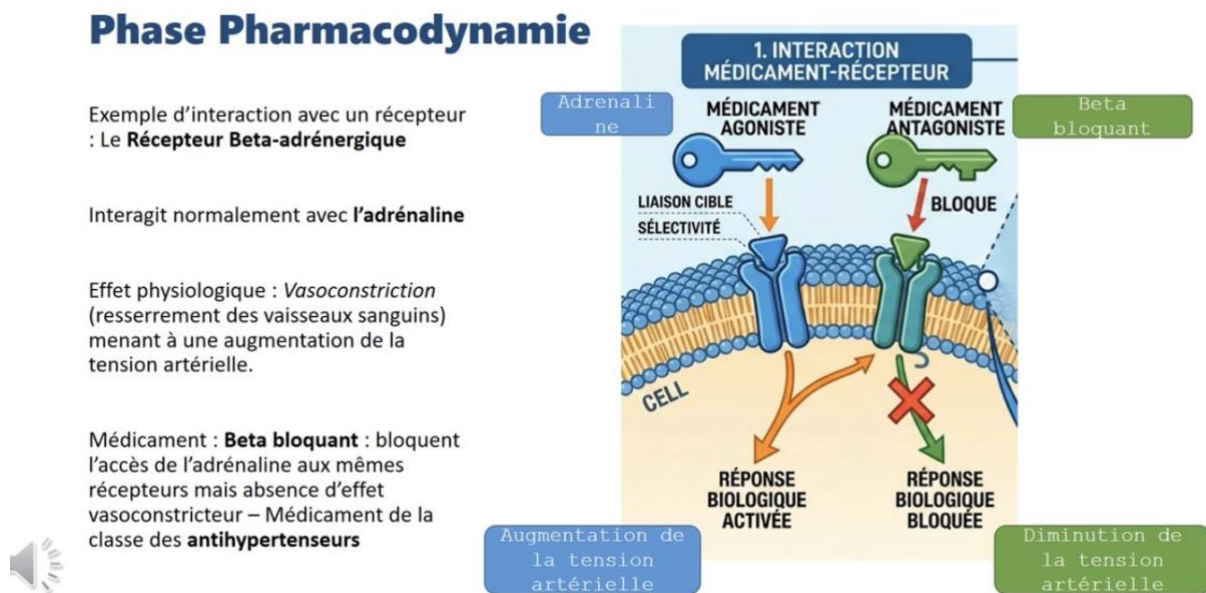
V. La phase pharmacodynamique

Elle correspond au moment où le médicament agit sur le corps. Le médicament en parallèle de la phase pharmacocinétique va arriver à bon port, sur la cible thérapeutique.

On peut retrouver différents types de cibles thérapeutiques comme :

- Les canaux ioniques
- Les protéines de transports
- Les enzymes
- Les récepteurs

Exemple du prof :



VI. Les génériques

Un générique c'est une copie d'un médicament original (le princeps). Une fois que le brevet a expiré (souvent après 10 ou 15 ans) le molécule tombe dans le domaine public et d'autres laboratoires peuvent l'utiliser

Un générique à la même substance active / la même efficacité et la même innocuité. Ce qui différencie c'est souvent les excipients et non le principe actif.

On peut prendre l'exemple du Doliprane qui contient comme principe actif le paracétamol, l'effergal qui est le générique, il contient lui aussi du paracétamol.

L'effergal est moins cher que le Doliprane donc moi cher que le générique car il est moins cher à produire.

Margauxnade

Mais pourquoi est-il moins cher à produire :

- Pas de frais de recherche et développement car le brevet est tombé dans le domaine public
- Peu de frais de marketing
- Très peu d'études de bio équivalences à faire valider

Les génériques ont donc un prix de vente moins élevé, c'est important pour le système de santé en termes d'économie et d'accessibilité.

VII. Les biosimilaires

Alors c'est le même principe que les génériques mais appliqué aux biothérapies. Pour avoir l'AMM, le laboratoire doit démontrer son équivalence (=biosimilarité) avec le médicament biologique de référence en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité.

Des données cliniques et non cliniques sont nécessaire mais en moins grosse quantité que celles exigées pour les biothérapies de référence.

Le problème des biothérapies c'est l'immunodéficitaire c'est-à-dire que les médicaments biologiques peuvent induire le développement d'anticorps chez l'homme et donc des réactions d'hypersensibilité (mais c'est quand même assez rare).

Le biosimilaire doit avoir le même profil d'immunodéficitaire que la biothérapie de référence.

L'enjeu est le même par rapport aux génériques, cela permet à la fois des économies de santé et une plus grande accessibilité aux produits de santé.

VIII. Médicament et environnement

A) Bilan carbone

Le bilan carbone est très important pour le système de santé français, il représente 8% de l'empreinte de carbone en France. Sur ces 8% le premier poste d'émission c'est le médicament. En 2020 cela représente 14,5 millions de tonnes de CO2.

Les raisons de cette forte émission :

- Le volume, plus on consomme, plus on émet
- Les sites industriels (transports de matière première, consommation d'énergie)

Le tutorat niçois c'est gratuit. Toute reproduction est interdite

Margauxnade

- La production de médicaments (PA, excipient, conditionnement)
- Logistique et chaîne d'approvisionnement (grossistes, officines, hôpital etc)

Analyse de cycle de vie (ACV) du médicament :

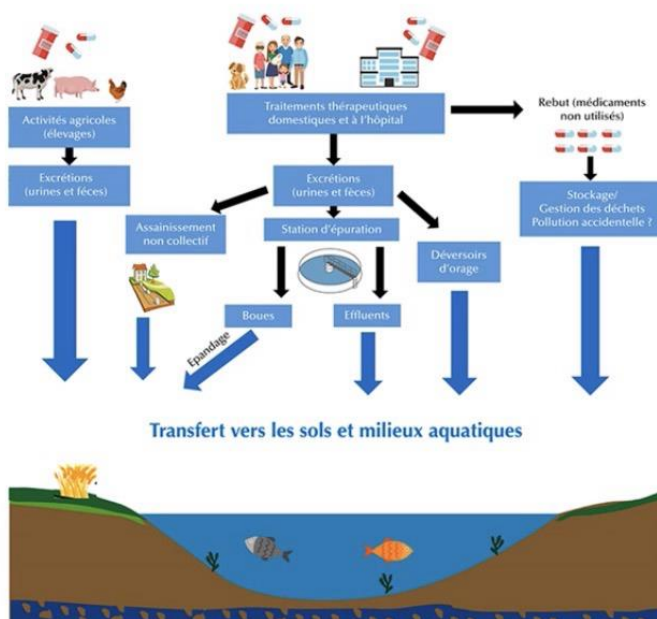
L'analyse du cycle de vie c'est une approche systématique qui évalue l'impact environnemental du médicament tout au long de son cycle de vie, de la matière première jusqu'à l'élimination. Elle prend en compte toutes les émissions de gaz à effet de serre de la production à l'élimination du médicament.

B) Pollution

Les médicaments ont un poids en terme de pollution. Ils peuvent être contaminant des milieux aquatiques et de l'environnement.

Ces impacts sont variables selon le type de molécules et les classes pharmacologiques.

Si on s'intéresse aux médicaments ayant un niveau de risque élevé ou très élevé pour la vie aquatique et les écosystèmes on peut retrouver quelques antibiotiques, des anti-inflammatoires et antidouleurs comme le diclofénac ou encore l'ibuprofène. On retrouve également des antiépileptiques et stabilisateurs d'humeur (carbamazépine).



Les humains et les animaux ingèrent les médicaments et les éliminent via les urines et les selles. Les stations d'épuration n'arrivent pas bien à filtrer les molécules chimiques. Les substances vont donc se retrouver dans l'environnement et les milieux aquatiques.

Margauxnade

Instant dédis :

- Dédis à toi qui finis ce cours, tu as assuré, tu as eu la motivation. Si tu es là aujourd'hui c'est que tu veux réussir ta P1 et moi je crois en toi. Accroche-toi, si j'y suis arrivée c'est que c'est possible !!!!! Crois en tes rêves, donne-toi à fond et ne lâche pas !!! La discipline c'est selon moi la clé de la réussite en p1, alors repose toi avant de démarrer cette année de dépassement et Quand ça commencera ce sera le moment de tout dégommer
- Dédis au tutorat niçois
- Dédis à la pharmacie, c'est vraiment une filière incroyable
- Dédis à mon amoureux qui m'as soutenu pendant ma p1 et qui continue de me soutenir encore maintenant quand je passe mes journées à faire des cours pour le tutorat
- Dédis à Gilmore girl
- Dédis à Sarah
- Dédis à Manon, je crois en toi