

# Pharmacologie

## Introduction, principes thérapeutiques, classifications des médicaments

Vincent Lévy

Centre d'Investigations Cliniques et INSERM U717, Hôpital Saint Louis

## Introduction (1)

- Cl. Bernard : informations expérimentales valides en médecine
- Diagnostic : approche « scientifique » ancienne
- Thérapeutique : tradition / « impressions »

## Introduction (2)

- Barrières thérapeutiques = science
  - Maladie = multiples variables
  - Médicaments = effets « incontrôlables »
- En fait
  - Phénomènes cliniques peuvent être définis / décrit / quantifiés avec une certaine précision

## Introduction (3)

- Barrières thérapeutique = science
  - Maladie considérée comme phénomène statique et non dynamique – homogène alors que hétérogène
  - Exemple : terme IDM regroupe
    - variété de phénomènes (hémodynamique / électrophysiologiques...) évoluant dans le temps et dans l'espace...

## Introduction (4)

- Barrières thérapeutique = science
  - Notion empirisme = inutile : **incorrecte**
  - Les observations empiriques sont indispensable et doivent être fondées scientifiquement
  - L 'opposition entre « empirisme et science » est une erreur : l 'observation scientifique est source de progrès

# Principes de thérapeutique

- Le traitement des patients est une science et pas un « art »
- Le traitement médicamenteux doit être individualisé
- Il existe des lois et des règles pour le développement des médicaments
- Les médicaments ont des effets secondaires et toxiques

# Les essais cliniques : une méthode scientifique

- Définition des objectifs de l'étude
- Population homogène de patients et population contrôle adéquate: pas forcément essai randomisé en double aveugle
- Définition correcte des effets bénéfiques attendus des médicaments et outil de mesure validé

# Individualisation du traitement : apports de la pharmacocinétique

Dose prescrite



Dose administrée

compliance  
erreur de prise médicamenteuse



Concentration au site de l'action

variation d'absorption  
masse corporelle et composition  
variation de distribution  
liaison aux protéines et aux tissus  
variation de l'élimination

**variables physiologiques**  
**facteurs pathologiques et génétiques**  
**interactions médicamenteuses**  
**développement de tolérance**

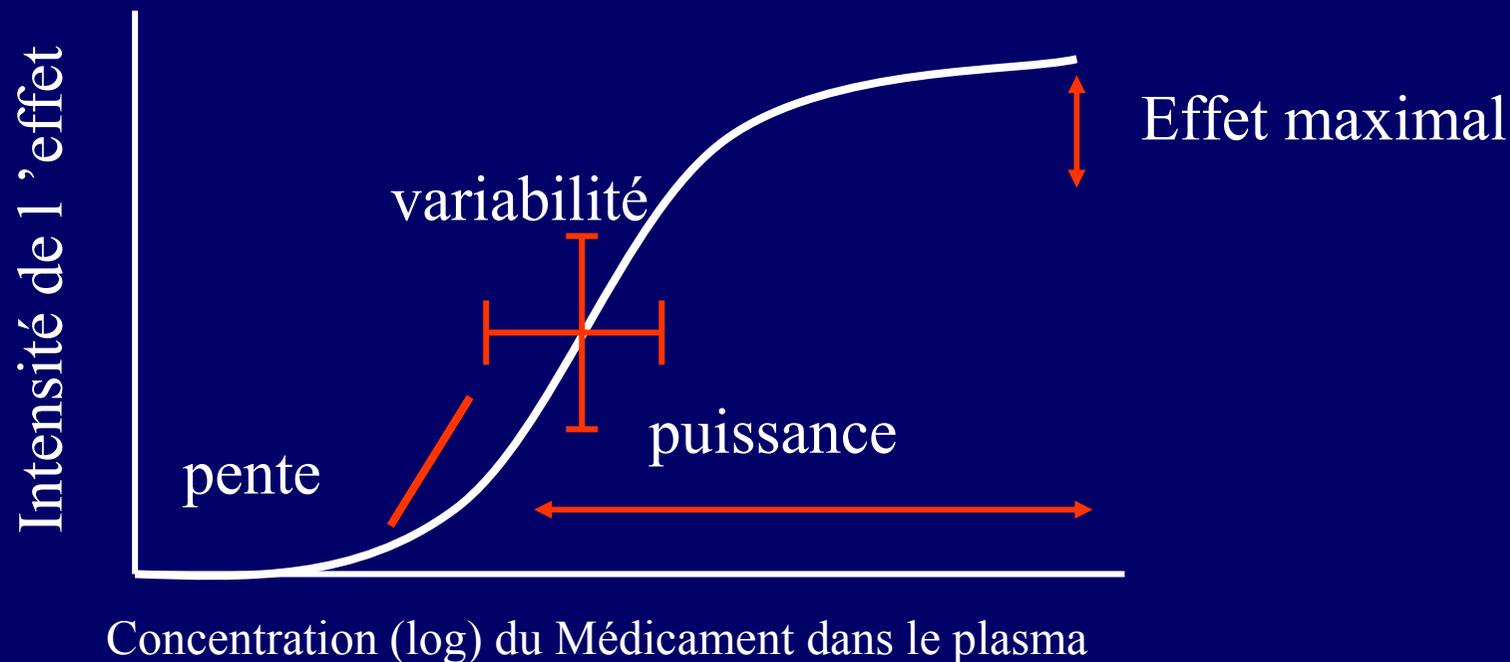


Intensité de l'effet

interaction médicament récepteur

# Pharmacodynamie

- Pas de relation simple entre la concentration et l'effet des médicaments



# Autres facteurs de variation de l'effet thérapeutique

- Age: Enfant - Vieillard
- Interactions entre médicaments:
  - Pharmacocinétiques  
(absorption/distribution/métabolisme /excrétion)
  - Pharmacodynamiques : récepteurs/ aval
- Effet placebo
- Tolérance
- Facteurs génétiques

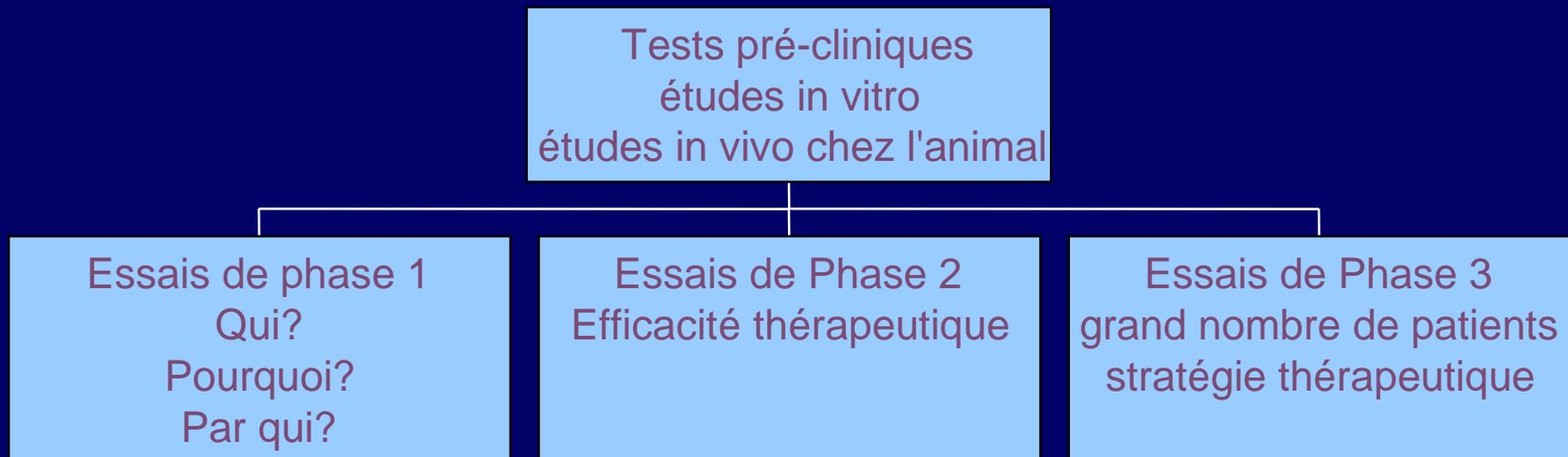
# Approches pour individualiser le traitement

- Choix du médicament et choix de la dose
- Évaluation de la sévérité de la maladie
- Évaluation du terrain associé à la maladie
- Évaluation de l'activité visée et des effets secondaires acceptables

# Approches pour individualiser le traitement

- Chaque plan thérapeutique doit être envisagé comme une expérience (but à atteindre: guérison ou amélioration d'un paramètre)
- L'évaluation du traitement doit être réalisée à intervalles planifiés

# Développement des médicaments



**Approbation par l'AFSSAPS- Agence Européenne**

**Phase 4: Surveillance post-Marketing**

## Effets secondaires et toxicité

- Les bénéfices attendus sont toujours à balancer avec les toxicités potentielles
- Effets secondaires rares ( $<1/1000$ ) détectés après l'AMM
- réactions liées au mécanisme d'action et réactions idiosyncrasiques (liées à l'hôte/facteurs génétiques/ facteurs environnementaux)

## Effets secondaires et toxicité

- Extrapolation en France à partir des données de la population américaine
- 60000 hospitalisations pour accident médicamenteux/an
- 15000 décès par accident médicamenteux
- 30% des patients hospitalisés sujets à accident

# Classification des médicaments

## 1° Médicament :

Substance destinée au diagnostic à la guérison, à l'atténuation, au traitement ou à la prévention de la maladie (Webster)

## 2° Les noms de médicaments :

D. C. I. : dénomination commune internationale

Nom de marque : pas de logique, processus complexe, marketing

### 3° Classification des médicaments :

- Sur la base du mécanisme moléculaire de son action sur une ou plusieurs cibles.
- Sur la base de son action pharmacothérapeutique.
- Sur son origine chimique

par exemple : **Atropine :**

Antagoniste compétitif non sélectif des récepteurs muscariniques

Antagoniste parasymphatique

Antiulcéreux

Alcaloïde de la belladone.

# Classification fonctionnelle

**Fait référence à l'action du médicament sur la maladie ou les fonctions physiologiques ou sur une cible biochimique**

**→ Action pharmacothérapeutique :**

- **Cette classification peut être très large (anti-infectieux, anti-bactériens, anti-cancéreux) ou très limitée (antagonistes musculaires utilisés en chirurgie).**
- **Elle est imprécise ex : les anti-arythmiques**

**→ Action pharmacologique : désigne souvent les médicaments par le récepteur sur lequel ils agissent. Noradrénaline est un agoniste adrénergique.**

INOTROPE



POSITIF

NEGATIF



Direct (Digoxine)

Indirect

Direct

Indirect (Propanolol)

Cette classification peut être très précise (cas où la molécule et son interaction sont parfaitement connues et où le récepteur est bien identifié

NORADRENALINE se lie aux récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  adrénergiques et aux sous-types  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  ...,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ...).

L'effet induit (activation, inhibition) est peu utilisé. Pour les récepteurs on préfère les termes Agonistes – Antagonistes – Compétitif ou non – Partiel ou total – Réversible ou non.

Ces termes sont parfois utilisés pour les médicaments agissant sur des cibles enzymatiques.

Pour les canaux ioniques on utilise les termes "activateur" ou "bloquant", en précisant le type et le sous type du canal

# Classification chimique des médicaments.

- **Origine synthétique**
- **Origine naturelle (Alcaloïdes si comportent de l'azote) ,  
origine botanique (Digitaline, Atropine...)**
- **On utilise les noms de famille des molécules (ex :cathécholamines).**  
**On utilise les noms de groupes :**

**Exogènes**

**Endogènes**



**Stéroïdes**



**Minéralocorticoïdes**

**Glucocorticoïdes**

**Sexuels**

**Androgènes**

**Progestogènes**

**Oestrogènes**

# Les dénominations communes des médicaments

- Ces dénominations varient d'un pays à l'autre mais réel effort d'uniformisation en partant des racines communes et en rajoutant des terminaisons acceptées et communes
  - Olo1 (antagonistes  $\beta$  adrénergique)
  - Dipine (antagonistes des canaux calciques)
  - Tilide (antagoniste du canal  $K^+$  sortant)
  - Imab (anticorps monoclonal)
  - Inib (inhibiteur enzymatique)
- Avant commercialisation les médicaments ont des noms de code.
- La DCI devrait permettre d'éviter des confusions et de faire des économies (génériques).